



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Cancer du Poumon chez le sujet âgé (Approche théorique)

Présenté par : BENDERADJI Dounia
BENMAKHOUF Rahma
ZEHANI Nouha

Le : 25/06/2025

Jury d'évaluation :

Président : BENSOUILAH. F. ZOHRA (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinateur : ZIDOUNE HOUSNA (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2024 – 2025**

Remerciements

Avant tout, nous remercions du fond du cœur Allah, le Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérence tout au long de ce parcours. C'est avec Sa bénédiction que nous avons pu franchir les étapes de cette formation exigeante en génétique, et mener à bien ce travail de fin d'études.

Nous exprimons nos remerciements les plus sincères à Madame BENLATRÈCHE MOUFIDA, notre encadrante, pour son accompagnement précieux tout au long de ce mémoire. Sa disponibilité, sa rigueur scientifique, et ses conseils avisés ont largement contribué à l'enrichissement et à la qualité de notre travail. Qu'elle reçoive ici toute notre gratitude et notre respect.

Nous tenons à adresser notre profonde reconnaissance aux membres du jury qui ont bien voulu évaluer ce travail. Leur disponibilité, leurs remarques constructives et leur regard critique ont apporté une réelle valeur ajoutée à notre mémoire. Merci pour le temps que vous avez consacré à notre travail, et pour l'intérêt que vous y avez porté.

Nous remercions également l'ensemble des enseignants et enseignantes du département de biologie animale de l'université des Frères Mentouri – Constantine 1 pour les connaissances transmises, leur encadrement attentif et leur engagement envers notre réussite. Grâce à vous, nous avons pu développer des compétences solides et une passion plus profonde pour les sciences de la vie.

Nos remerciements vont aussi à nos parents et nos familles, qui ont été notre force silencieuse, notre refuge dans les moments d'incertitude. Merci pour votre amour, vos encouragements constants, vos sacrifices quotidiens, et vos prières sincères. Ce diplôme est autant le vôtre que le nôtre.

À nos frères et sœurs, pour leur patience, leur compréhension et leur soutien, merci d'avoir toujours été là, même dans nos silences.

Un grand merci à nos collègues de promotion et à tous ceux et celles qui ont partagé avec nous ce voyage académique. Merci pour les échanges fructueux, l'entraide mutuelle, et les souvenirs inoubliables.

Nous adressons également notre reconnaissance aux professionnels et aux personnels administratifs qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, que ce soit par des données, des conseils techniques ou un simple mot d'encouragement.

Enfin, ce mémoire est le fruit d'un travail d'équipe, d'un chemin parsemé de défis mais aussi de belles découvertes. Il représente l'aboutissement d'années d'efforts dans un domaine aussi fascinant que complexe : la génétique, cette science qui éclaire les mystères du vivant.

Merci à toutes celles et tous ceux qui ont cru en nous.



اهداء

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَآخِرُ دُعَاهُمْ أَنَّ الْحَمْدَ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ "لَمْ تَكُنِ الرُّحْلَةُ قَصْدًا
بِالتسهيلاتِ، لَكُنِي فَعَلْتُهَا".
فَالْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي يُسَرِّ الْبَدْيَاتِ وَيُلْعَنُ النَّهَايَاتِ بِفَضْلِهِ وَكَرْمِهِ.

اهدي هذا التخرج لنفسي الطموحة أولاً، ابتدأت بطموح وانتهت بنجاح
ثم إلى كل من سعى معي لإتمام مسيرتي الجامعية، ومن هون تعب الطريق وأحاطني بدعواته، إليك أهدي
تخرجى وبكل حب.

اهدى ثمرة نجاحي وتخرجي:

إلى من أكرمني الله به وجعله من بين صفوف الرجال أبا لي وزادني به شرفاً وعلواً واعتزازاً، سindi وفخري، من علمني أن العزيمة تصنع المستحيل، شكرًا لأنك كنت دائمًا الداعم الأول في كل مراحل حياتي، أبي الحبيب

إلى أنيسة العمر وحبيبة الروح وأعظم نعم الله على، التي ضمت اسمي بدعواتها في ليلها ونهارها وأضاءات بالحب دربي، نبع الحنان، من سهرت لأجل راحتني، واحتملت تعبي وتقبلي، لكِ الفضل بعد الله في كل إنجاز حقته، أمي، الحبيبة

هذا التخرج هو ثمرة تعليماً، ووسام فخر أضعه على صدرِي لأهديه إليكما...
شكراً لكما من القلب، وأسائل الله أن يحولنا، دائماً سبباً في سعادتكم ورضاكما عنه.

إلى من كانت دائمًا الحضن الدافئ والكلمة الطيبة، من دعمتني بكلماتها وابتسامتها، وجهتي التي استمد منها القوة وشجعنتي، علم، المثيرة وأكمال الطريقة، شكرًا لأنك كنت حالي دائمًا، أختم، الغالية

إلى السندي وقت الشدة، والضحكة في أوقات التعب، من دفعوني للأمام بكلمة مشجعة أو موقف نبيل... شكرًا لوقوفكم بجانبي دائمًا، ولفرخكم بي الذي أفتخر به، إخواني الغاليين

إلى من كانت لنا القدوة والموجهة، إلى من لم تدخل علينا بعلمها، ووقتها، ونصحها، التي رافقتنا بخطى ثابتة وصبر كبير طوال مسيرتنا في إعداد هذه المذكرة، لكِ متمناً كل عبارات الشكر والتقدير والاحترام، على دعمك وتشجيعك المستمر، وعلى سعة صدرك وتوجيهاتك القيمة التي كان لها بالغ الأثر في إنجاز هذا العمل، فلنكِ متمناً كل الامتنان، ونسأّل الله أن يجعل ما قدمته لنا في ميزان حسناتك، وأن يرفع قدرك كما رفعت من مستوى علمي والمعرفي، أستاذتي المشرفة الفاضلة الأستاذة أين لطرش مفيدة

إلى من كانوا النور في عتمة الأيام، والسد في لحظات التعب... إلى أولئك الذين تقاسموا معني الضحك والدموع، والنجاحات والإخفاقات، أنتم العائلة التي اختارها قلبي، ورفقاء الرحلة الذين جعلوا الطريق أخف وأجمل، شكرًا لوجودكم في حياتي، لوقفكم إلى جنبي، لصبركم علىي، ولصوت صحكتنا الذي كان دوائي في لحظات الانهيار.

هذا التخرج لا يخصني وحدي، بل هو تخرجاً جمِيعاً، فأنتم جزء لا يتجزأ من هذه القصة.
لكم في القلب مكان لا يزول، وفي الدعاء نصيب لا ينقطع. صديقات الروح

إلى رفيقات الدرب، وشريكات التعب، والموافق التي لا تنسى، إلى من جمعتني بهن المذكرة، فجمعت بيننا القلوب قبل الأوراق، والاحترام قبل التعاون، لكنّ مني كل الشكر والتقدير على الجهد، والصبر، والدعم المتبادل، وعلى تلك اللحظات التي تجاوزنا فيها الصعوبات معاً بروح الفريق الواحد، كنت أكثُر من زميلات، كنت أخواتٍ في رحلة لن تُمحى من الذاكرة.

أهديكـن هذا الإنجاز بكل فخر، فهو ثمرة تعبـنا المشتركـ، وذـكرـاه ستـبقى محفـورة في القـلب دائمـاً، رـفيـقـاتـي في مـذـكرة التـخرـج

وإلى من آمنوا بقدراتي وراهنوا على نجاحي وكانوا لأحلامي سندًا ولآمالِي عوناً ولحياتي أنساً وسروراً عائلاً.
وأخيراً ما كنت لافعل لو لا توفيق الله، الحمد لله الذي به خيراً وأملاً وأغرقني سروراً وفرحاً ينسيني مشقتى.

ترجمة

اهداء

أولاً، أشكر الله تعالى على نعمه الامتنانية وعلى عنايته ورحمته الحمد لله الذي منحني القوة، الصبر، والنجاح له الحمد في كل حين، في السراء والضراء، في بداية هذا الطريق وفي نهايته.

Je dédie ce travail à ma chère encadrante, Madame BENLATRÈCHE Moufida, qui nous a accompagnés dès le début, nous a encouragés à atteindre notre objectif, nous a conseillés et nous a transmis ses précieuses connaissances. Je demande à Dieu de la récompenser pour tous ses efforts.

Je dédie ce travail à ma chère mère Wahida. Je la remercie pour ses sacrifices, son amour, sa tendresse et ses encouragements tout au long de mon parcours universitaire. Sans elle, je n'aurais pas réussi.

Je remercie ma sœur Hazar, ma compagne, mon amie et ma moitié. Votre présence et votre amour m'ont donné de la force.

Je remercie mon frère Mahmoud, mon soutien dans la vie, ainsi qu'Issam, mon deuxième frère. Vous m'avez encouragée dès le début.

Je remercie mes binômes Rahma et Nouha, ainsi que toutes mes amies, en souvenir des beaux moments que nous avons passés ensemble.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont soutenue et qui ont partagé ma joie.

ونيا

إهداء :

بسم الله الرحمن الرحيم الحمد لله الذي عَلِمَ الإنسان ما لم يعلم، والصلة والسلام على خير الأنام، محمدٌ صلَّى الله عليه وسلم، وعلى آله وصحبه أجمعين.

أهدي هذا العمل:

✓ إلى والدي عبد الله:

أهديك هذا العمل المتواضع، يا سندي الأول ويا من لم تدخل بشيء لأجلني كنت دائمًا قدوتي التي أفتخر بها، دعاؤك وسندك لي كانا الزاد الذي أنار طرقي في أحلك اللحظات. شكرًا لك على كل ما قدمت لي من حب، وتضحيات، وصبر

✓ إلى والدتي بوصيع فاطمة:

يا ملهمتي الأولى ويا من حملتني في قلبها قبل أن تحملني في أحشائها ، كنت دائمًا الدعاء الذي لا ينقطع، والسد الذي لا يتعب، لطالما حلمت وتمنيت هذه اللحظة واليوم نلتني يا غالطي ما تستحقين، لك مني كل الحب، وكل الامتنان، يا أعظم أم

✓ إلى أختي خولة:

تاك التي شاركتني الأحلام، وتحملت تقلبات مزاجي، وبقيت دوماً بجانبي دون شروط ...
أختي، يا زهرة البيت وعطره، إليك أهدي هذا الإنجاز، فقد كنت لي وطنًا صغيرًا في كل مراحل هذا الطريق .

✓ إلى أخي أimen:

كنت دائمًا دعمي وسندني وكنت الأمان والفرحة التي إحتاجتها لأكمل هذا المشوار، شكرًا على وجودك الذي لا يقدر بثمن .

✓ إلى أصدقائي، وأيضاً لرفيقاتي في مذكرة التخرج كل باسمه ولقبه، أنتم الرفقة الطيبة، والدعم الصادق.
كنتم مصدر البهجة في كل لحظة انتصار. شكرًا لأنكم كنتم معنوي في كل تفاصيل هذا المشوار

✓ إلى مشرفتي ابن لطرش مفيدة: لك مني خالص الشكر والتقدير، على توجيهاتكم السديدة، وصبركم،
وملاحظاتكم التي ساعدتني على تجاوز العديد من الصعوبات، لقد تعلمت منكم الكثير، ليس فقط علماً، بل أخلاقاً ومسؤولية.

✓ إلى أساتذتي الأجلاء لكم كل التقدير والاحترام شكرًا على ما بذلتموه من جهد، وما زرعتموه فينا من علم وفكرة، وعلى دعمكم وتحفيزكم المستمر.

✓ إلى كل من علمني حرفًا، أو مد لي يد العون، وشجعني، وساندني، بكلمة، أو دعاء، أو حتى منحني ابتسامة صادقة في وقتها المناسب أهدي هذا العمل عرفاناً وامتناناً.

وأخيراً أهدي عملي إلى كل من لم أذكره بالاسم، وكان أثره في قلبي كبيراً، وكل الشكر لله، الذي بنعمته تتم الصالحات.

نحي

Liste des figures

Titre de figures	Page
Figure N°1 : Propriétés enzymatiques de la télomérase	66
Figure N°2 : Induction de la sénescence par le raccourcissement des télomères	66
Figure N°3 : Les principaux facteurs de risque du cancer du poumon	69
Figure N°4 : Progression Tumorale	71

Liste des abréviations

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ACTH : Hormone Adrénocorticotrope

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNct : ADN circulant tumoral

ADNmt : ADN mitochondrial

ADH : Hormone Antidiurétique

AGE : Produits de glycation avancée

AF : Fibrillation Auriculaire (ou Liquide Amniotique, selon le contexte)

AKT : Protéine kinase B (nommée d'après le rétrovirus Akt8)

AKT1E17K : Protéine kinase AKT1 – Mutation de l'Acide glutamique (E) en position 17 en Lysine (K)

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase (Kinase du lymphome anaplasique)

ALT : Rallongement Alternatif des Télomères (Alternative Lengthening of Telomeres)

AP-2 : Protéine Adaptatrice 2

AP2A1 : Protéine Adaptatrice Complexe 2 Sous-unité Alpha 1

APC : Polypose Colorectale Adénomateuse (Adenomatous Polyposis Coli)

ApoE : Apolipoprotéine E

AREG : Amphireguline

ARNsi : Acide Ribonucléique silencieux (small interfering RNA)

ARNm : Acide ribonucléique messager (ou messenger RNA, mRNA)

ATM : Ataxie-Télangiectasie Mutée (protéine mutée de l'ataxie-télangiectasie)

ATR : ATM- and RAD3-related (protéine apparentée à ATM et RAD3)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BER : Réparation par Excision de Bases (Base Excision Repair)

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

BRAF : raf proto-oncogene

Braf : B-rapidement accéléré fibrosarcome (oncogène viral homologue)

BRCA : Gène du Cancer du Sein (Breast Cancer gene)

BRG1 : Brahma-Related Gene 1 (Gène 1 apparenté à Brahma)

C677T : Substitution de la cytosine par la thymine en position 677 du gène MTHFR

CA125 : Antigène Cancéreux 125

CBPC : Carcinome Bronchique à Petites Cellules

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

CDH13 : Cadhérine 13

CD74 : Cluster de Différenciation 74

CDK1/2-cyclines A/E : Cyclin-dependent kinase 1, 2, Cyclin A et E

CDK4/6 : Cyclin-dependent kinase 4, 6

Cellules NK : Cellules Natural Killer (Cellules tueuses naturelles)

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CMV : CytomégaloVirus

CNC1 (BACH1) : Cap ‘n’ Colombian 1 (BTBD1 And CNC Homolog 1)

Co : Monoxyde de carbone

COVID-19 : Corona virus disease 2019

CpG : Cytosine-phosphate-Guanine

CPL : Cystéinyl Peptide Ligase (peut avoir d'autres significations selon le contexte)

CRD : Domaine Riche en Cystéine (Cysteine-Rich Domain)

CRM : Cancer du rein métastatique

CRP : Protéine C-réactive

Cyfra 21-1 : Fragment de Cytokératine 21-1

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHEA-S : Déhydroépiandrostérone Sulfate

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

DNMT3A : ADN MéthylTransférase 3A (DNA MethylTransferase 3A)

DRP1 : Dynamin-related protein 1

E2F : Facteur de Transcription Eucaryote 2

EBV : Epstein-Barr Virus

ECOG (IP) : Eastern Cooperative Oncology Group Index de Performance (Indice de Performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group)

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (Récepteur du facteur de croissance épidermique)

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EML4 : Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4

Er β : Estrogen Receptor Beta

ER : Estrogen Receptor

ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase (Kinase régulée par un signal extracellulaire)

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FASTKD2 : FAST Kinase Domains 2

FASTKD3 : FAST Kinase Domains 3

FDA : Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FHC : Ferritin Heavy Chain (chaîne lourde de la ferritine)

FHIT : Gène Fragile Histidine Triad (Fragile Histidine Triad gene)

FOXO : Boîte Forkhead de sous classe O

Fpn-1 : Ferroportin-1

FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique

FSH : Hormone Folliculo-stimulante

FtH : Ferritine Heavy chain (chaîne lourde)

G6PDH : Glucose-6-phosphate dehydrogenase (Glucose-6-phosphate déshydrogénase)

GAST : Gène de la gastrine

GCO : Global Cancer Observatory (Groupe Coopérateur en Oncologie)

GH1 : Hormone de Croissance 1

GHRH : Hormone de Libération de l'Hormone de Croissance

GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines

GSH : Glutathion

GSEA : Analyse d'Enrichissement de Sets de Gènes (Gene Set Enrichment Analysis)

GTPase : Guanosine TriPhosphatase

H. Pylori : Helicobacter pylori

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques (ou Hospital-Acquired Pneumonia – Pneumonie associée aux soins, selon le contexte)

HB-EGF : Epidermal Growth Factor Liant l'Héparine (Heparin-Binding Epidermal Growth Factor)

hBRM : Brahma-Related Major humain (protéine majeure apparentée à Brahma humaine)

HDAC1 : Histone DeAcétylase 1

HDM2 : Human Double Minute 2 (également connue sous le nom de MDM2)

HER2 : Récepteur 2 du Facteur de Croissance Épidermique Humain (Human Epidermal growth factor Receptor 2)

hPG80 : Progastrine circulante

HR : Recombinaison Homologue (Homologous Recombination)

H-RASG12V : Homologue du gène viral du sarcome de Harvey – Mutation de la Glycine en position 12 en Valine

hTERT : Télomérase Reverse Transcriptase humaine (human Telomerase Reverse Transcriptase)

hTR : Composant ARN de la Télomérase humaine (human Telomerase RNA component)

hTRF2 : Facteur de Liaison aux Répétitions Télomériques humain 2 (human Telomeric Repeat-binding Factor 2)

HSP : Protéines de choc thermique

IgA : Immunoglobuline A

IIS : Insulin/Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1)-Like Signaling Pathway (Signalisation de l'insuline / facteur de croissance analogue à l'insuline 1)

IL-1beta : Interleukine-1 bêta

IL-6 : Interleukine-6

Ivb : Le stade IV, sous-catégorie b

JAK/STAT : Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (Transducteur de signal et activateur de la transcription)

kinase Erk : Extracellular regulated kinases (kinases régulées par un signal extracellulaire)

KRAS : v-ki-ras2 Kirsten rat sacroma viral oncogene homolog

Kras : Kirsten ras (homologue d'oncogène viral de sarcome de rat)

LAP : Peptide Associé à la Latence (Latency Associated Peptide, souvent associé au TGF-bêta)

LCMC : Lung Cancer Mutation Consortium

LCN-2 : Lipocaline-2

LH : Hormone Lutéinisante

LIP : Protéine Interleukine Hépatique

LKB1 : Liver Kinase B1 (Kinase B1 hépatique)

lncRNA : ARN non-codant long (long non-coding RNA)

LOI : Perte d'Imprégnation (Loss Of Imprinting)

LPO : Peroxydation Lipidique (Lactoperoxidase)

LPS : Lipopolysaccharide

MAM : Membrane Adhesion Molecule (Molécule d'adhésion membranaire, ou Macrophage Activating Material – Matériel activateur de macrophages, selon le contexte)

MAPK : Protéine kinase activée par les mitogènes

MEK : Méthyléthylcétone

MEST : Transcrit Sécrété à Encodage Mésodermique (Mesoderm Encoding Secreted Transcript, également connu sous le nom de PEG1)

MFF : Mitochondrial fission factor

MFN1 : Mitofusine 1

MFN2 : Mitofusine 2

miRNA : microARN

MMA : Acide Méthyl Malonique (Methyl Malonic Acid, couramment utilisé dans le contexte de la carence en vitamine B12)

MMP-9 : Métalloprotéinase de la Matrice-9

MPO : Myéloperoxydase

MT-CO2 : Mitochondrial Cytochrome c oxidase subunit 2

MT-ND6 : Mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 6

MTHFR : Méthylène-tétrahydrofolate réductase

N-RASQ61R : Homologue du gène viral RAS du neuroblastome – Mutation de la Glutamine (Q) en position 61 en Arginine

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène

NER : Réparation par Excision de Nucléotides (Nucleotide Excision Repair)

NRF2 : Facteur nucléaire dérivé de l'érythroïde 2, facteur 2 associé

NSE : Énolase Spécifique Neuronale

NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer

NTRK : Récepteur Tyrosine Kinase des Neurotrophines

O3 : Ozone 3

OIS : Sénescence induite par un oncogène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPA1 : Optic atrophy 1

P16INK4 : Protéine 16 Inhibiteur de Kinase 4

P16INK4a : Inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 2A (ou protéine 16 Inhibiteur de Kinase 4a)

P21Cip1 : Inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 1A (ou protéine 21)

p53 : Protéine 53 (gène suppresseur de tumeurs)

P450C17 : Cytochrome P450 17A1 (également connue sous le nom de 17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase)

PARP : Poly(ADP-Ribose) Polymérase

PD-L1 : Ligand 1 de la Mort Programmée (Programmed Death-Ligand 1)

PDXK : Pyridoxal Kinase

PEG1 : Gène Exprimé Paternellement 1 (Paternally Expressed Gene 1)

PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

PIK3CAH1047R : Sous-unité catalytique alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase – Mutation de l’Histidine 1047 en Arginine

PLC-γ : PhosphoLipase C gamma

PTEN : Phosphatase et homologue de tensine

RAF : Fibrosarcome rapidement accéléré

RAR-B : Récepteur de l’Acide Rétinoïque Bêta

RARβ : Récepteur de l’Acide Rétinoïque bêta

RAS : Homologue du gène oncogène du virus du sarcome du rat

RASSF1A : Ras Association Site Specific Family 1A (Famille 1A des protéines spécifiques du site d’association de Ras)

RB : Protéine du rétinoblastome (Retinoblastoma protein)

ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces réactives de l’oxygène)

ROS1 : Récepteur Orphan Styrosine Kinase 1

RT-PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase après Transcription Reverse

SAM : S-adénosylméthionine

SDC4 : SynDeCan 4

SG : Survie Globale

SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d’Hormone Antidiurétique

SIPS : Sénescence prématuée induite par le stress

SLC34A2 : Solute Carrier family 34 member A2 (Membre A2 de la famille 34 des transporteurs de solutés)

SMAD : Sma- and Mad-related protein (protéine apparentée à Sma de C. Elegans et Mad de Drosophila)

SOD : Superoxyde Dismutase

SOX4 : SRY-boX 4 (facteur de transcription SRY-box 4)

SRD5A2 : Stéroïde 5-alpha-réductase 2

SRY-BOX : Région du Sexe Y-boX (Sex-determining Region Y-boX)

SUV39H1 : Supresseur de Variegation 3-9 homolog 1 (Supresseur de la variegation 3-9 homologue 1)

T1 : Thoracic vertebra 1 (Vertèbre thoracique 1)

T5 : Thoracic vertebra 5 (Vertèbre thoracique 5)

TA-65 : Composé spécifique dérivé de l'astragale (nom de marque déposée)

TAM : Tamoxifène

TCN2 : Transcobalamine 2

TEM : Marqueur Endothérial Tumoral (Tumor Endothelial Marker)

TfR1 : Récepteur de la Transferrine 1

TGF- α : Facteur de Croissance Transformant alpha (Transforming Growth Factor alpha)

TGF β : Facteur de Croissance Transformant bêta (Transforming Growth Factor beta)

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TNM : Classification TNM des tumeurs malignes (Tumeur – Ganglion – Métastase)

TNFR1 : Récepteur du facteur de nécrose tumorale 1

TNFR2 : Récepteur du facteur de nécrose tumorale 2

TOR : Cible de la rapamycine

TLRs : Récepteurs Toll-Like (Toll-Like Receptors)

TME : MicroEnvironnement Tumoral (Tumor MicroEnvironment)

UNFPA : Fonds des Nations Unies pour la population

UV : Ultraviolet

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VIP 16 : Virus du papillome humain 16

VPH : Virus du papillome humain

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

VZV : Varicella Zoster Virus (Virus Varicelle-Zona)

WAF1 : Facteur Activé par Wild-type p53 1 (Wild-type p53-Activated Factor 1, également connu sous le nom de p21)

Wnt : Site d'intégration relatif à Wingless (contraction de wingless et integration 1)

Liste des figures

Liste des abréviations

SOMMAIRE

Titre	Page
Introduction	19-21
Chapitre 01 : Vieillissement	22
1- Définition	23
2- Épidémiologie	24
•L'effet de la crise du COVID-19 sur l'espérance de vie	26
3- Historique	26
•La théorie programmée	26
•La théorie des dommages ou des erreurs	27
4- Facteurs de risques	28
•Mécanismes d'induction de la sénescence cellulaire	31
5- Effets du vieillissement sur les organes et le système respiratoire et immunitaire	33
•Effet sur les organes	33
•Effet sur l'appareil respiratoire	34
•Effet sur l'appareil immunitaire	34
Chapitre 02 : Cancer des poumons	35
1- Anatomie de L'appareil respiratoire	36
1.1 Les voies respiratoires supérieures	36
1.1.1 Cavité nasale	36
1.1.2 Sinus paranasaux	36
1.1.3 Pharynx	37
1.1.4 Larynx	37

1.2 Voies respiratoires inférieures	37
1.2.1 Arbre trachéobronchique	37
1.2.2 Poumons	38
2. La physiologie respiratoire	40
2.1 Les phénomènes mécaniques de la respiration	41
2.2 Les phénomènes chimiques de la respiration	41
•Les échanges gazeux	41
•Le transport des gaz	41
3. Classification de cancer broncho-pulmonaire	42
3.1 Première classification : selon le type histologique	42
3.1.1. Carcinomes bronchiques dits « non à petites cellules » (CBNPC)	42
3.1.2 Cancer broncho-pulmonaire à petite cellule (CBPC)	43
3.2. Deuxième classification : selon les stades d'évolution du cancer	43
4. Épidémiologie	43
4.1 Incidence et mortalité mondiale	43
4.2. Selon le sexe	44
4.3. Selon l'âge	45
4.4. Selon le type histologique et pronostic	45
4.4.1. Le cancer du poumon non - à petites cellules	45
4.4.2. Le cancer du poumon à petites cellules	45
4.5. Distribution géographique	45
5. Facteurs de risques	46
5.1. Liés au mode de vie	46
5.1.1. Tabagisme	46

5.1.2. Exposition professionnelle	47
5.1.3. L'Alimentation	48
5.2. Liés à l'environnement	48
5.2.1. Les Agents infectieux	48
5.2.2. Pollution atmosphérique	49
5.3. Effets hormonaux	49
5.4. Affections respiratoires	50
5.5. Affections respiratoires	50
• Les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	50
• Les mutations KRAS (v-ki-ras2 Kirsten rat sacroma viral oncogene homolog)	51
• Translocation d'ALK (anaplastic lymphoma kinase)-EML4 (echinoderm microtubule-associated protein –like 4)	51
• Les mutations de BRAF (B-raf proto-oncogene)	51
6. Symptomatologie du cancer du poumon	52
6.1. Symptômes thoraciques	52
6.2. Syndromes liés à une dissémination régionale	53
6.3. Symptômes extra thoraciques	53
6.4. Symptômes liés aux syndromes paranéoplasique	53
6.5. Symptômes liés à l'existence de métastases	54
Chapitre 03 : Cancer du poumons et Vieillissement	55
1. Vieillissement et cancers	56
2. Facteurs de risque de cancer chez le sujet âgé	59
3. Cancer du poumon chez le sujet âgé	68
4. Facteurs de risque du cancer du poumon chez le sujet agé	69

4.1. Vieillissement métabolique et Mitochondries	70
4.2. Altérations métaboliques lié à l'acide méthylmalonique	70
4.3. L'acide méthylmalonique et la Voie TGF bêta	72
4.4. TGF- β 1 dans la pathogénèse de la fibrose pulmonaire	72
4.5. Transition epithélio mésenchymateuse	73
4.6. Relation entre la voie TGF bêta et la TEM dans les pathologies pulmonaires	74
4.7. Médiateurs Inflammatoires	75
4.8. Altérations épigénétique et cancer bronchique	79
5. Les principaux marqueurs impliqués dans les cancers pulmonaire chez les personnes âgées	80
5.1. Marqueurs sériques	80
5.2. Biomarqueurs	82
• MicroARN	82
• ADN tumoral circulant	83
• Les lamines	83
• Âge de méthylation de l'ADN du sang (âge chronologique)	84
• Les mutations génétiques	84
Chapitre 04 : modifications moléculaires dans le cancer du poumon chez le sujet agé	91
1. BIOMARQUEURS	92
1.1. Hormones	93
• Hormones de stress	96
• Hormones de croissance	97
• Les hormones sexuelles	98
• Mélatonine	99
• Déhydroépiandrostérone (DHEA)	101

1.2. Fer Sérique	102
1.2.1. Fer et régulation immunitaire dans le cancer	103
1.2.2. Fer et régulation immunitaire dans les maladies liées à l'âge	104
1.2.3. Expression de TfR1 et de la ferritine dans le tissu tumoral	104
1.2.4. Dérégulation du métabolisme du fer dans le CBNPC	105
1.2.5. La sous-unité lourde (FHC) un suppresseur de tumeur dans le CBNPC	105
1.2.6. L'FHC dans la prolifération et l'évasion tumorale	105
1.2.7. Régulation des oncogènes et oncomi ARN	105
1.2.8. Interaction avec la protéine p53	106
1.2.9. La Ferritine sérique un biomarqueur du Cancer du poumon primitif avancé et CBPNC chez les personnes âgées	106
1.3. Vitamines	106
1.3.1. Vitamine A	108
1.3.2. Vitamine C	109
1.3.3. Vitamine E	109
1.3.4. Vitamine D	110
1.3.5. Vitamine B	112
1.3.6. Vitamine B12	113
1.4. Protéine AP2A1	117
1.5. Les Cytokines	118
1.6. La progastrine circulante (hPG80)	123
1.6.1 L'INACTIVATION DU CHROMOSOME	124
1.6.2 MITOCHONDRIES	125
1.6.3 FASTKD2	125
Conclusion et Perspectives	128

Résumé	129
Références Bibliographiques	133
Webographies	146

Introduction

Introduction

Le vieillissement constitue un phénomène biologique d'une complexité remarquable, réalisé par une dégradation progressive des facultés physiologiques, et notamment par des changements importants portant sur le système immunitaire. Parmi les aspects les plus fondamentaux de ce remodelage immunitaire figurent l'état d'inflammation chronique de bas grade, dénommé inflammaging [1]. L'inflammaging diffère de l'inflammation aiguë, transitoire et protectrice, en ce qu'elle constitue l'élément persistant, latent et souvent délétère d'un état de stress inflammatoire. Ce dernier, caractérisé par une augmentation modérée mais prolongée, reste invariable même en l'absence de stimuli infectieux ou pathologiques, et générant une élévation systémique des biomarqueurs inflammatoires [1].

L'inflammaging qui est liée au vieillissement, a un lien étroit avec le cancer du poumon selon certains travaux, qui ont prouvé que l'inflammation, notamment l'inflammation chronique, est un facteur de risque important pour le développement et la progression de ce type de cancer. Cette affirmation repose désormais sur de multiples études épidémiologiques et expérimentales. L'inflammation chronique provoquée par une exposition prolongée au tabac ou à l'amiante, mais aussi à des virus ou des bactéries, de façon répétée, peut accroître le risque de carcinogénèse, c'est-à-dire le processus qui mène à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Dans le cas particulier du cancer pulmonaire, les chercheurs confirment qu'il existe ainsi un lien entre l'inflammation chronique et la formation d'un cancer et sa progression [web1].

Différents travaux scientifiques réalisés à ce jour, ont montré l'émergence des perturbations moléculaires chez les personnes âgées atteintes de cancer du poumon, ainsi que l'influence de certaines de ces molécules (considérer comme biomarqueurs), en cas de "supplémentation" sur la thérapie (d'une façon positive et/ou négative), à l'instar de la DHEA, des vitamines, la protéine AP2A1 ainsi que d'autres molécules. Ces marqueurs biologiques font donc partie des moyens de repérage des individus vieillissant pathologiquement et des recherches sur les trajectoires diverses du vieillissement. Ils sont aussi des outils cliniques de suivi possible pour les intervenants concernés par l'amélioration de qualité de vie et l'accroissement de l'espérance de vie en bonne santé. Leur analyse est donc devenue incontournable dans la recherche gérontologique d'aujourd'hui [2].

Le cancer bronchique occupe depuis longtemps la première place dans le classement des causes de décès par cancer dans le monde. Ce mauvais pronostic s'explique par un diagnostic fait à un

stade métastatique chez la moitié des patients. Le tabac est le facteur de risque principal du cancer du poumon.

La recherche clinique sur le dépistage en Algérie est malheureusement freinée par le scepticisme des Autorités de Santé. Dans le monde, l'attitude diffère entre les États-Unis et le Canada qui ont fait de ce dépistage une de leur priorité ; Plusieurs essais randomisés ont démontré qu'une stratégie de dépistage par scanner thoracique faiblement dosé sans injection de produit de contraste, diminue la mortalité par cancer broncho-pulmonaire et la mortalité globale dans une population à risque [3]. Cependant, en 2025, il n'y a pas de programme de dépistage organisé du cancer du poumon dans notre pays l'Algérie à ce jour ; 80% des cas diagnostiqués à des stades avancés. Dans notre pays, le dépistage se fait généralement par un scanner thoracique à basse dose en cas de symptômes ou d'anomalies détectées lors d'un examen clinique.

Les analyses moléculaires sont devenues indispensables à la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules aux différents stades de la maladie. Il existe des recommandations de caractérisation moléculaire des tumeurs, nationales et internationales, régulièrement mises à jour. Le dépistage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules est devenu obligatoire à tous les stades de la maladie.

L'objectif de cette étude a été de déterminer les taux plasmatiques de la vitamine B12 ainsi que celui de la DHEA et la protéine AP2A1, chez la personne âgée de 60 ans et plus atteinte d'un cancer du poumon (avant et après traitement) dans une population de l'Est-Algérian.

Et vu la durée réduite qui est accordé pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et matériels au niveau du laboratoire central de Biochimie (CHUC), on a opté pour une approche théorique ; sachant qu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore reçue.

Convaincu par le fait que l'étude du cancer du poumon chez le sujet agé, est extrêmement complexe, et que le vieillissement en lui-même, est un processus difficile à cerner et à analyser ; il nous apparaît intéressant de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

Chapitre 01 :

Vieillissement

1. Définition

Dans le Dictionnaire des Sciences [4], la définition du vieillissement très complète résume les différents aspects (faits et origines) de ce processus au niveau de la cellule : le vieillissement se caractérise par une usure des composants de l'organisme qu'il ne peut progressivement plus compenser. Des erreurs s'accumulent à la suite de mutations du matériel génétique qui empêchent le bon fonctionnement de la cellule. L'assemblage de macromolécules (acides nucléiques, protéines et lipides), leur localisation et leur trafic à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule se fait de manière erronée. Les composants cellulaires se trouvent oxydés par des espèces moléculaires très réactives comme les radicaux libres et leur fonction s'en trouve perturbée.

Les mitochondries, dans lesquelles a lieu une partie importante de la production d'énergie des cellules eucaryotes, se dégradent et les cellules s'affaiblissent. Avec le temps, les mécanismes qui permettent de corriger les erreurs ou qui assurent la défense contre les agressions du milieu sont débordés. Les cellules possèdent une capacité de prolifération qui correspond à la longévité de chaque espèce. Le nombre de divisions cellulaires possibles diminue. Depuis le développement de l'embryon jusqu'à la vie adulte. Cette diminution s'accompagne du raccourcissement des extrémités des chromosomes, les télomères.

La sénescence cellulaire est un état particulier des cellules, identifié pour la première fois par Leonard Hayflick dans les années 1960. Il a constaté que des fibroblastes humains sains, lorsqu'ils sont cultivés en laboratoire, ont une durée de vie limitée : après une phase de croissance rapide, ces cellules entrent dans un stade de prolifération stable, voire définitif. Cet état, loin de correspondre à la mort cellulaire, engendre divers changements morphologiques, métaboliques, génétiques et épigénétiques. On peut considérer que les cellules sénescantes sont totalement reconfigurées : elles augmentent en taille et s'étalent davantage sur leur milieu de culture ; leur métabolisme énergétique change ; elles souffrent d'un stress au niveau du réticulum endoplasmique et intensifient leur activité autophagique ; elles deviennent résistantes à l'apoptose ; leur profil transcriptomique, protéomique et sécrétomique devient unique ; enfin, elles présentent des modifications épigénétiques complexes.

Dès ses premiers travaux, Hayflick a suggéré que l'état de sénescence des cellules était lié au vieillissement cellulaire, déclenché par une horloge biologique interne associée à la division cellulaire. Ce qu'il a découvert est maintenant connu sous le nom de sénescence réplicative, qui se produit à la suite du raccourcissement des télomères à chaque division cellulaire, menant à une sénescence lorsque ces télomères atteignent une longueur critique. Ainsi, si la télomérase,

une enzyme qui prolonge les télomères, est exprimée par les cellules, elles ne connaissent jamais la sénescence réplicative. Cependant, la sénescence peut être provoquée prématûrément par divers stress, indépendamment du raccourcissement des télomères, un phénomène qualifié de SIPS (sénescence prématûrée induite par le stress). Parmi les facteurs de stress, on trouve le stress oxydatif ainsi que les stress génotoxiques, comme ceux causés par la chimiothérapie et les radiations. De plus, l'activation d'un oncogène tel que BRAFV600E2 ou l'inhibition d'un gène suppresseur de tumeur comme PTEN peut également induire une sénescence nommée OIS (sénescence induite par les oncogènes).

2. Épidémiologie

À l'échelle mondiale, le vieillissement démographique s'explique par les améliorations liées à l'espérance de vie, mais il est également imputable à la baisse des taux de fécondité que connaissent de nombreux pays. Aujourd'hui, plus de 60 % de la population mondiale vit dans des pays dont le taux de fécondité est inférieur au « niveau de remplacement », qui correspond au taux moyen nécessaire au remplacement de la population au fil du temps et s'élève à 2,1 enfants par femme. Puisque les gens vivent plus longtemps et que moins d'enfants naissent, cette tendance devrait s'accentuer davantage [web2]

- L'espérance de vie est de 78,4 ans pour les hommes, 84,8 ans pour les femmes. Et l'espérance de vie à la naissance a atteint 73,3 ans en 2024, soit une augmentation de 8,4 ans depuis 1995. [Web2]

Entre 1974 et 2024, la proportion mondiale des personnes âgées de 65 ans a presque doublé, passant de 5,5 % à 10,3 %.

Entre 2024 et 2074, ce chiffre doublera à nouveau pour s'élever à 20,7 %, d'après les projections démographiques des Nations Unies. Au cours de la même période, le nombre de personnes âgées de 80 ans et plus devrait plus que tripler.

Tandis que les pays développés ont actuellement la proportion la plus élevée de personnes âgées, il arrive souvent que les pays en développement constatent un vieillissement rapide de leur population, et ce alors qu'ils ne sont pas préparés aux nouvelles réalités qu'il implique [web2].

- Des statistiques ont montré qu'à la fin des années 2030, la moitié des femmes des pays dont la population a déjà atteint son maximum seront trop âgées pour avoir des enfants par des moyens naturels. Et le nombre de femmes en âge de procréer, c'est-à-dire âgées de 15 à 49 ans, devrait augmenter jusqu'à la fin des années 2050. Il

atteindra probablement environ 2,2 milliards, contre près de 2 milliards en 2024 [web3].

- En 2024, 4,7 millions de bébés, soit environ 3,5 % du total mondial, sont nés de mères âgées de moins de 18 ans. Parmi eux, quelque 340 000 sont nés de filles de moins de 15 ans, ce qui a de graves conséquences pour la santé et le bien-être des jeunes mères et de leurs enfants [web3].
- En Algérie, en 2015, les individus âgés de 60 ans et plus constituaient 8,71 % de la population totale. L'UNFPA (Le Fonds des Nations Unies pour les activités en matière de population) soutient le gouvernement algérien dans ses efforts pour sensibiliser aux enjeux liés au vieillissement de la population, en mettant l'accent sur l'importance de transformer les défis en opportunités. Par ailleurs, l'UNFPA appuie la recherche et la collecte de données afin de formuler des politiques et des plans basés sur des éléments probants, tout en veillant à ce que les préoccupations liées au vieillissement soient prises en compte dans les programmes de développement national [web4].
- Avec l'augmentation continue de l'espérance de vie, la part des personnes âgées dans la population est vouée à croître. Ces personnes peuvent jouer un rôle précieux dans la société en montrant et en partageant leur expérience avec les jeunes. Toutefois, elles sont souvent exposées à des vulnérabilités telles qu'un soutien social limité, des revenus insuffisants, ainsi que des risques de discrimination, d'abus et d'exclusion sociale, particulièrement pour les femmes âgées, qui vivent généralement plus longtemps que les hommes et peuvent donc connaître une aggravation de la pauvreté.

Bien que de nombreux seniors soient en bonne santé, le vieillissement entraîne des changements biologiques qui augmentent le risque de maladies et d'incapacités. Un programme de soins de santé basé sur une approche tout au long de la vie—s'étendant depuis l'enfance jusqu'à la vieillesse est crucial pour le bien-être physique et émotionnel des personnes âgées.

Dans les pays où la population est jeune, il est essentiel d'investir dans l'éducation, la santé et les infrastructures, ainsi que dans des réformes visant à promouvoir des emplois décents et à améliorer la transparence et l'efficacité du gouvernement, afin de s'assurer que cette opportunité ne soit pas gâchée [web4].

- **L'effet de la crise du COVID-19 sur l'espérance de vie mondiale :**

La pandémie de COVID-19 a affecté tous les aspects de l'évolution démographique, notamment les taux de fécondité, de mortalité ainsi que les migrations. En 2021, l'espérance de vie mondiale à la naissance est passée de 72,8 ans en 2019 à 71 ans, principalement en raison de l'impact de la pandémie.

Depuis 2022, l'espérance de vie mondiale est revenue à son niveau d'avant COVID-19. En 2023, pour la première fois, moins de 5 millions d'enfants de moins de 5 ans sont décédés. Cette amélioration s'est principalement produite dans des pays comme la République démocratique du Congo, l'Inde, le Nigeria et le Pakistan, dont la population devrait augmenter jusqu'en 2054[Web3].

3. Historique

De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer le vieillissement, mais aucune n'est pleinement satisfaisante. Les théories traditionnelles le considèrent comme ni une adaptation ni une programmation génétique.

Les théories biologiques modernes se divisent en deux catégories : les théories programmées, qui suggèrent que le vieillissement suit un calendrier biologique lié à la croissance et au développement, et les théories des dommages ou des erreurs, qui soulignent que les agressions environnementales entraînent des dommages cumulés au fil du temps, causant ainsi le vieillissement.

- ✓ **La théorie programmée** comporte trois sous-catégories :
- ✓ Longévité programmée : Le vieillissement résulte de l'activation et de la désactivation séquentielle de certains gènes, la sénescence étant définie comme le moment où les déficits liés à l'âge se manifestent. Beaucoup de travaux examinent le rôle de l'instabilité génétique dans le vieillissement et la dynamique du processus de vieillissement [5].
- ✓ Théorie endocrinienne : Les horloges biologiques agissent par l'intermédiaire des hormones pour contrôler le rythme du vieillissement. Des études récentes confirment que le vieillissement est régulé hormonalement et que la voie de signalisation insuline/IGF-1 (IIS), conservée au cours de l'évolution, joue un rôle clé dans la régulation hormonale du vieillissement. Les travaux du docteur van Heemst et leur

équipe ont montré l'impact du mécanisme potentiel sous-jacent de l'IIS sur le processus de vieillissement [5].

- ✓ **Théorie immunologique** : Le système immunitaire décline avec l'âge, rendant les individus plus vulnérables aux infections et contribuant au vieillissement et à la mort. Sa performance est optimale à la puberté, puis diminue progressivement. Avec le temps, les anticorps deviennent moins efficaces et la lutte contre de nouvelles maladies s'affaiblit, entraînant stress et mort cellulaire. Une réponse immunitaire déséquilibrée est liée à des affections telles que les maladies cardiovasculaires, l'inflammation, la maladie d'Alzheimer et le cancer, bien qu'il n'y ait pas de lien de cause à effet établi [5].
- ✓ **La théorie des dommages ou des erreurs** comprend :
 - ✓ **La théorie de l'usure** : Les cellules et les tissus comportent des éléments vitaux qui s'usent, entraînant le vieillissement. À l'instar des composants d'une voiture vieillissante, certaines parties du corps finissent par s'user sous l'effet d'une utilisation répétée, les détruisant, puis détruisant le corps.
La théorie de l'usure du vieillissement a été introduite pour la première fois par un biologiste allemand, en 1882. Elle semble parfaitement raisonnable pour beaucoup, même aujourd'hui, car c'est ce qui arrive à la plupart des choses qui les entourent [5].
 - ✓ **La théorie du taux de vie** : plus le métabolisme basal de l'oxygène d'un organisme est élevé, plus sa durée de vie est courte. Cette théorie, bien qu'utile, n'explique pas totalement la durée de vie maximale. Le docteur Rollo propose une version modifiée de la théorie du taux de vie de Pearl, mettant l'accent sur l'antagonisme intrinsèque de la croissance (TOR) et de la résistance au stress (FOXO) [5].
 - ✓ **La théorie des liaisons croisées** : La théorie du vieillissement par réticulation a été proposée par Johan Bjorksten en 1942. Selon cette théorie, l'accumulation de protéines réticulées endommage les cellules et les tissus, ralentissant les processus biologiques et provoquant le vieillissement. Des études récentes montrent que les réactions de réticulation sont impliquées dans les modifications liées à l'âge des protéines étudiées [5].
- ✓ **Théorie des radicaux libres** : Cette théorie, introduite par le docteur Gershman en 1954, puis développée par le docteur Denham Harman, suggère que les radicaux

libres endommagent les composants cellulaires, entraînant une défaillance cellulaire et organique. Les acides nucléiques, les lipides, les sucres et les protéines sont sensibles aux attaques des radicaux libres. Les organismes possèdent des antioxydants naturels, des enzymes, qui contribuent à prévenir l'accumulation dangereuse de radicaux libres. Cependant, certains résultats expérimentaux ne corroborent pas cette hypothèse. Une autre étude suggère que la signalisation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) est la voie enzymatique/génique la plus importante responsable de la sénescence et du vieillissement cellulaires [5].

- ✓ Théorie des dommages somatiques à l'ADN : Les dommages à l'ADN se produisent continuellement dans les cellules des organismes vivants, certains s'accumulant sous l'effet des ADN polymérasées et d'autres mécanismes de réparation. Les mutations génétiques s'accumulent avec l'âge, entraînant détérioration et dysfonctionnement, notamment des lésions de l'ADN mitochondrial, entraînant le vieillissement et une atteinte à l'intégrité génétique des cellules de l'organisme [5].
- ✓ Théorie des télomères : les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire successive, et lorsque les télomères atteignent une longueur critique, la cellule cesse de se répliquer à un rythme appréciable et meurt, entraînant finalement la mort de l'organisme entier. La télomérase ne peut pas non plus empêcher complètement le raccourcissement des télomères après une division cellulaire extensive, ce qui pourrait expliquer la limitation temporelle de l'histoire de réPLICATION DES CELLULES SOUCHES ET LA DÉGRADATION PROGRESSIVE QUI EN RÉSULTE, CONTRIBUANT AINSI AU MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE DES ORGANES À UN ÂGE AVANCÉ [5].

4. Facteurs de risques

Le vieillissement normal est un processus complexe et multifactoriel qui résulte de l'interaction entre des éléments génétiques et environnementaux [6]

En Algérie, les risques associés au vieillissement sont souvent liés à des conditions socio-économiques difficiles et à des comportements de santé néfastes. Selon une étude publiée dans le Journal of Aging and Health en 2019[6] les principaux risques pour la santé des personnes âgées en Algérie comprennent l'hypertension, le diabète, l'obésité, la dépression et les maladies cardiovasculaires. Ces risques sont fréquemment associés à un mode de vie peu sain, incluant le manque d'activité physique, une alimentation déséquilibrée et le tabagisme.

En Europe [6], les risques liés au vieillissement sont également influencés par de mauvaises habitudes de vie telles que la sédentarité, la malnutrition, le tabagisme et une consommation excessive d'alcool, ainsi que par des maladies chroniques comme le diabète et les troubles cardiovasculaires. Ces éléments peuvent engendrer des problèmes de santé et de bien-être chez les personnes âgées, entraînant ainsi une baisse de leur qualité de vie. Malgré cela, les systèmes de santé en Europe sont généralement avancés et bien structurés, même si la couverture et la qualité des soins peuvent varier. Les politiques de santé publique qui encouragent un mode de vie sain, améliorent l'accès aux soins et préviennent les maladies chroniques peuvent aider à diminuer les risques associés au vieillissement sur le continent.

- Les principaux facteurs liés au Vieillissement sont :

- a. *Facteurs Environnementaux* : L'exposition à des facteurs environnementaux tels que les radiations, la pollution et les habitudes de vie (comme l'alimentation et le tabagisme) influence également le vieillissement.
- b. *Raccourcissement des Télomères* : Les télomères, qui protègent les chromosomes, se raccourcissent à chaque division cellulaire et, lorsque trop courts, inhibent la capacité de division de la cellule, provoquant sa sénescence.
- c. *Radicaux Libres et Stress Oxidatif* : Les radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire peuvent causer des dommages aux cellules, accélérant ainsi le processus de vieillissement.
- d. *Les agents génotoxiques* : divers agents génotoxiques, comme les radiations ionisantes ou les substances chimiothérapeutiques, agissent en endommageant l'ADN, en perturbant le cycle cellulaire ou en provoquant un stress oxydatif, ce qui peut mener à la sénescence. De même, les inhibiteurs de méthylases de l'ADN ou de déacétylases d'histones peuvent induire la sénescence en altérant l'organisation de la chromatine et en réactivant le suppresseur de tumeur p16INK4a.
- e. *Diminution des Cellules Souches* : Le vieillissement entraîne une réduction du nombre et de l'efficacité des cellules souches, ce qui ralentit la régénération des tissus.
- f. *Altération de la Communication Intercellulaire* : Le vieillissement influence la communication entre les cellules, ce qui peut perturber les fonctions endocriniennes et neuronales.
- g. *Facteurs Sociaux et Psychologiques* : Des éléments sociaux et psychologiques, tels qu'un manque de stimulation cognitive ou des expériences stressantes, peuvent aussi affecter le vieillissement cérébral.

- h. Facteurs génétiques** : Diverses études ont révélé des liens significatifs entre certains facteurs génétiques et le processus de vieillissement. En manipulant certains gènes, il a été possible d'augmenter la longévité chez le nématode *Caenorhabditis elegans* ainsi que chez *Drosophila*. Pour les humains, des recherches sur les jumeaux montrent que la longévité semble influencée par des éléments génétiques. Chez les centenaires, certains génotypes apparaissent plus souvent que chez les individus plus jeunes, ce qui suggère qu'un fond génétique particulier pourrait être associé à une vie prolongée. Le syndrome de Hutchinson-Gilford, connu sous le nom de progeria, est une maladie génétique extrêmement rare, marquée par un vieillissement prématué qui commence dès la naissance, causé par une mutation de novo d'un gène codant pour une laminine. La mutation du gène *Klotho*, responsable d'une carence protéique, est liée à un vieillissement accéléré chez les souris, tandis que la surexpression de *Klotho* conduit à une augmentation de leur espérance de vie.
- D'autres facteurs génétiques sont associés à la longévité, impliquant des voies de signalisation liées à l'insuline et à l'IGF1, ainsi que le métabolisme des lipides, comme l'apolipoprotéine (ApoE) [web5].
 - Des modifications acquises du matériel génétique peuvent également jouer un rôle dans le processus de vieillissement. Avec l'âge, la fréquence des altérations de l'ADN (telles que les délétions et mutations) et les anomalies de sa réparation augmentent significativement. Ces changements sont souvent observés au niveau de l'ADN mitochondrial et peuvent être causés par des facteurs externes comme l'exposition aux radiations ou des facteurs internes comme la division cellulaire. Les modifications de l'ADN entraînent plusieurs effets, notamment en influant sur l'expression de certains gènes et la production des protéines qu'ils régulent, ainsi qu'en perturbant le cycle cellulaire. Par ailleurs, l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est partiellement dictée par l'expression de gènes particuliers.
 - Un mécanisme de défense de l'organisme, les protéines de choc thermique (HSP), est affecté par le vieillissement. Les HSP forment une famille de protéines produites en réponse à divers stress, tels que les chocs thermiques, les blessures ou les glucocorticoïdes. Elles augmentent la résistance des cellules face à de nouvelles agressions et favorisent les processus de réparation ainsi que le dégradation des macromolécules endommagées.

Toutefois, avec l'âge, la sécrétion de ces protéines diminue, et leur efficacité cellulaire est réduite en raison d'un dysfonctionnement de la transduction du signal intracellulaire.

- Glycation des protéines : Les produits de glycation avancée, connus sous le nom d'AGE (advanced glycation end-products), sont les résultats finaux de diverses voies métaboliques associant un sucre à une protéine. La glycation modifie les protéines après leur traduction, et l'accumulation d'AGE au fil du temps a été observée dans le système nerveux central et périphérique, la rétine, les articulations, le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins et la peau, contribuant ainsi à des désordres cellulaires et tissulaires liés à l'âge. En particulier, la glycation entraîne une augmentation de la rigidité des artères et du muscle cardiaque. Cependant, l'accumulation des AGE dans les tissus et les organes n'est pas uniquement due au vieillissement, car des niveaux élevés sont également constatés en cas de diabète et d'insuffisance rénale. De plus, les AGE semblent être impliqués dans certaines maladies associées au vieillissement, comme la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et l'arthrose.
- Mécanismes d'induction de la sénescence cellulaire
 - ✓ *La sénescence réplicative* : Est liée aux difficultés de réplication aux extrémités des chromosomes. Les ADN polymérasées synthétisent l'ADN dans le sens 5' vers 3', et nécessitent une amorce pour produire un nouveau brin à partir de la séquence originale. Cependant, aux extrémités des télomères, la partie terminale du brin qui se réplique lentement ne peut pas être copiée par l'ADN polymérase à chaque cycle de division cellulaire, ce qui entraîne un raccourcissement progressif des télomères. Lorsque les télomères atteignent une certaine longueur critique, le complexe protéique connu sous le nom de « Shelterin » a du mal à se former autour d'eux, ce qui active durablement la réponse aux dommages à l'ADN. Ce complexe est essentiel pour la formation de la structure en boucle T (T-loop) des télomères et protège ces extrémités de la reconnaissance par les protéines de réponse aux dommages comme des cassures double-brin. Le raccourcissement des télomères entraîne un blocage du cycle cellulaire, l'activation de mécanismes de réparation, ainsi que l'initiation de la sénescence et de voies de mort cellulaire [7].
 - ✓ *Sénescence provoquée par l'expression d'oncogènes* : une activation prolongée d'oncogènes tels que Ras ou BRAF, ainsi que l'inactivation de protéines suppresseurs

de tumeurs comme PTEN ou RB, peuvent mener à la sénescence. Cette forme de sénescence induite par des oncogènes (OIS) a d'abord été considérée comme ayant un effet anti-tumoral. L'OIS peut être engendrée par des variantes toujours actives des voies RAS/MAPK (comme H-RASG12V, N-RASQ61R, B-RAFV600E) et par des variantes des voies PI3K/AKT (telles que PIK3CAH1047R, AKT1E17K, ou par des délétions ou mutations de PTEN). Dans le cas de la sénescence induite par RAS (RIS), la hyperprolifération causée par la dérégulation de ces voies de signalisation entraîne du stress réplicatif (potentiellement lié à la production d'espèces réactives de l'oxygène) et active la réponse aux lésions de l'ADN. Cela provoque l'activation des protéines ATM/ATR (mutée dans l'ataxie-télangiectasie) et la surexpression des protéines p21Cip1 et p16INK4a, qui sont essentielles pour maintenir le phénotype sénescence, ainsi que l'inhibition de la phosphorylation de pRb. Les protéines p21Cip1 et p16INK4a inhibent respectivement les complexes CDK1/2-cyclines A/E et CDK4/6-cycline D, ce qui permet d'activer pRb. Sa forme non phosphorylée se lie aux facteurs de transcription de la famille E2F, réprimant ainsi les gènes régulant la division cellulaire. Toutefois, dans de nombreux cancers, les kinases responsables du cycle cellulaire (comme la cycline E) et Rb sont souvent dérégulées [7].

- ✓ *Le stress oxydatif:* survient lorsque des agents oxydants, comme le H₂O₂ ou les espèces réactives de l'oxygène produites par le métabolisme cellulaire, provoquent une sénescence. Denham Hartman a suggéré cette idée il y a plus de 60 ans dans sa « théorie radicalaire du vieillissement ». Ce stress entraîne notamment des dommages à l'ADN, en plus d'oxyder les protéines, ce qui peut, en fonction de l'ampleur des dommages, bloquer ou ralentir les fourches de réPLICATION. Une dysfonction des mitochondries produit une quantité accrue de radicaux libres dans la cellule et peut également entraîner une sénescence liée à cette dysfonction. Par ailleurs, certaines voies de signalisation, comme p38 MAPK ou NRF2 (facteur nucléaire érythroïde 2 apparenté 2), peuvent être activées. Ces éléments positionnent la sénescence comme un aspect central des théories concernant le lien entre radicaux libres et vieillissement cellulaire [7].
- ✓ *Induction paracrine par les médiateurs du SASP :* une autre méthode d'induction de la sénescence est paracrine. En effet, le SASP (syndrome associé à la sénescence) d'une cellule primaire en sénescence peut induire la sénescence dans des cellules adjacentes. Ainsi, ce phénomène paracrine contribue à l'amplification du phénotype [7].

5. Effets du vieillissement sur les organes et le système respiratoire et immunitaire

- **Effet sur les organes :**

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Et cette réduction est très variable d'un organe à l'autre (vieillissement différentiel interorgane) car le fonctionnement d'un organe est intrinsèquement lié à l'activité des cellules qui le composent.

De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu âgé à l'autre (vieillissement interindividuel). La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité. En effet, les conséquences du vieillissement peuvent être très importantes chez certains sujets âgés et être minimes, voire absentes, chez d'autres individus du même âge. Dans ce dernier cas, on parle de « vieillissement réussi », par opposition au vieillissement usuel, d'autres personnes ont des effets du vieillissement plus marqués que chez les individus du même âge : on parle alors de « vieillissement accéléré »[8].

Avec l'âge, les cellules deviennent moins efficaces, et dans certains organes, elles meurent sans être remplacées, entraînant une diminution globale du nombre de cellules. Les testicules, les ovaires, le foie et les reins, par exemple, voient leur quantité cellulaire diminuer significativement au fil du temps.

Lorsque le nombre de cellules devient trop faible, l'organe ne peut plus opérer de manière optimale, ce qui signifie que la plupart des organes connaissent une réduction de leur efficacité avec le vieillissement. Toutefois, tous les organes ne subissent pas une perte importante de cellules. Le cerveau en est un bon exemple : chez les personnes âgées en bonne santé, la perte cellulaire est minimale, tandis que des pertes significatives se produisent principalement chez ceux ayant subi un AVC ou étant atteints de maladies neurodégénératives comme Alzheimer ou Parkinson.

Les premiers signes de vieillissement se manifestent souvent dans le système musculosquelettique, suivis des modifications des yeux et des oreilles, généralement dès la quarantaine. De nombreuses fonctions internes commencent également à décliner avec l'âge. La plupart des fonctions corporelles atteignent leur apogée vers 30 ans, après quoi un déclin progressif mais continu se met en place. Pourtant, malgré cette diminution, la plupart des fonctions restent adéquates, car la plupart des organes sont initialement dotés d'une capacité fonctionnelle supérieure aux exigences de l'organisme (réserve fonctionnelle) [Web6].

- **Effet sur l'appareil respiratoire**

Avec l'âge, les muscles responsables de la respiration, notamment le diaphragme et ceux entre les côtes, s'affaiblissent. Il y a aussi une diminution du nombre d'alvéoles et de capillaires dans les poumons, ce qui entraîne une absorption légèrement inférieure d'oxygène provenant de l'air inhalé. De plus, les poumons perdent en élasticité chez les personnes non-fumeuses ou souffrant de problèmes pulmonaires, ces changements n'affectent pas les activités quotidiennes, mais en cas de pneumonie, ils peuvent compliquer la respiration et l'exercice physique. Respirer à des altitudes élevées, où la concentration en oxygène est plus faible, peut également devenir plus difficile.

Les poumons montrent une capacité diminuée à lutter contre les infections, en partie parce que les cellules responsables de l'élimination des débris et des agents pathogènes dans les voies respiratoires deviennent moins efficaces. La toux, qui aide à dégager les poumons, s'affaiblit également [web6].

Le système respiratoire présente une réduction de l'élasticité pulmonaire et de la force des muscles impliqués dans la respiration. La capacité pulmonaire mobilisable (volume expiratoire maximal seconde, VEMS, et capacité vitale forcée, CVF) diminue, entraînant une altération des échanges gazeux, avec une baisse progressive de la pression partielle de l'oxygène (PaO_2) dans le sang jusqu'à environ 70 ans. En revanche, la PaCO_2 (pression partielle de dioxyde de carbone) et le pH sanguin ne changent pas avec l'âge [9].

- **Effet sur l'appareil immunitaire**

Les cellules du système immunitaire fonctionnent plus, Les vaccins semblent offrir une protection moins efficace aux adultes âgés, bien que ceux contre la grippe, la pneumonie et le zona restent cruciaux et apportent une protection. Avec l'âge, le système immunitaire perd en efficacité, entraînant une augmentation de la fréquence et de la gravité d'autres affections chez les personnes âgées. Ainsi, elles sont plus vulnérables aux maladies et à la mortalité causées par des infections évitables par la vaccination, rendant celle-ci d'autant plus importante pour elles [Web6].

Chapitre 02 :

Cancer des poumons

1. Anatomie de L'appareil respiratoire

Aussi connu sous le nom de système respiratoire ou pulmonaire, il est constitué de plusieurs organes qui travaillent ensemble pour apporter de l'oxygène au corps grâce à la respiration. Ce processus consiste à inhale de l'air, qui est ensuite transporté vers les poumons où des échanges gazeux ont lieu : l'oxygène est absorbé et le dioxyde de carbone est éliminé. Les voies respiratoires se divisent en deux parties au niveau des cordes vocales : les voies respiratoires supérieures et inférieures [Web7].

1.1 Les voies respiratoires supérieures :

Les voies respiratoires supérieures englobent les sections du système respiratoire situées en dehors de la cavité thoracique, notamment celles qui se trouvent au-dessus du cartilage cricoïde et des cordes vocales. Elles incluent les cavités nasales, les sinus paranasaux, le pharynx et la partie supérieure du larynx. La majorité de ces voies sont recouvertes d'un épithélium cylindrique cilié pseudostratifié, également appelé épithélium respiratoire, à l'exception de certaines zones du pharynx et du larynx.

1.1.1 Cavité nasale

Les voies respiratoires supérieures débutent par les cavités nasales, qui s'ouvrent à l'avant par les narines et à l'arrière dans le nasopharynx via les choanes. Leur plancher est formé par le palais dur et leur toit par la plaque cribiforme de l'os ethmoïde, ainsi que les os frontal et nasal. Les narines et la partie antérieure contiennent des glandes et des poils qui filtrent les grosses particules. Les parois latérales présentent trois cornets nasaux (supérieur, moyen, inférieur) qui augmentent la surface et ralentissent le flux d'air, favorisant son réchauffement et humidification. Le toit abrite l'épithélium olfactif, où les récepteurs sensoriels transforment les molécules odorantes en signaux envoyés au cerveau, ce qui permet l'odorat.

1.1.2 Sinus paranasaux

Des espaces creux remplis d'air se trouvent dans certains os du visage qui entourent le nez : l'os maxillaire, le frontal, le sphénoïde et l'ethmoïde. Ces cavités, appelées sinus, communiquent avec les fosses nasales grâce à de petites ouvertures. L'air que nous respirons circule ainsi dans les sinus, ce qui contribue à l'humidifier et à le réchauffer. De plus, la membrane qui tapisse l'intérieur des sinus capture les éléments indésirables comme les particules fines, la poussière et les bactéries [Web7].

1.1.3 Pharynx

Ou gorge, est un conduit en forme d'entonnoir qui achemine l'air des fosses nasales et de la bouche vers le larynx et la trachée. IL est divisé en trois sections :

- Le nasopharynx, situé derrière le nez, est uniquement dédié au passage de l'air.
- L'oropharynx, situé derrière la bouche, permet le passage de l'air et des aliments et abrite les amygdales palatines.
- Le laryngopharynx, situé plus bas, derrière l'épiglotte, connecte le larynx à l'œsophage. Pendant la respiration, l'épiglotte reste ouverte pour permettre à l'air d'atteindre le larynx [web8].

1.1.4 Larynx

Le larynx, qui fait le lien entre la partie basse de la gorge (laryngopharynx) et la trachée, assure le maintien ouvert du conduit aérien pendant la respiration et la déglutition. C'est également l'organe principal de la production de la voix. Composé de neuf cartilages, dont l'épiglotte, ce dernier joue un rôle vital. Située à l'arrière du larynx, l'épiglotte agit comme un clapet qui se ferme lors de la déglutition, dirigeant ainsi les aliments vers l'œsophage et les empêchant de pénétrer dans la trachée. À l'intérieur du larynx se trouvent les plis vocaux (ou cordes vocales), soutenus par des ligaments élastiques. Lorsque l'air provenant des poumons et de la trachée les fait vibrer, nous produisons des sons, que ce soit en parlant, en criant ou en chantant [Web8].

1.2 Voies respiratoires inférieures :

Les voies respiratoires inférieures comprennent les structures du système respiratoire situées en dessous du cartilage cricoïde et des cordes vocales. Cela inclut la partie basse du larynx, l'ensemble formé par la trachée et les bronches (l'arbre trachéobronchique), ainsi que les poumons [Web9].

1. Arbre trachéobronchique

C'est la portion du système respiratoire qui transporte l'air depuis les voies aériennes supérieures jusqu'au tissu pulmonaire (parenchyme pulmonaire). Il est constitué de la trachée et des voies aériennes situées à l'intérieur des poumons, à savoir les bronches et les bronchioles. La trachée, qui se trouve dans la partie supérieure du médiastin, constitue le tronc de cet arbre. Elle se divise au niveau de l'angle sternal (correspondant à la vertèbre thoracique T5) en deux bronches principales, une pour chaque poumon (bronche principale droite et bronche principale gauche).

- La bronche principale gauche se dirige vers le bas et latéralement pour entrer dans le hile du poumon gauche. Durant son trajet, elle passe sous l'arche de l'aorte et devant l'œsophage et l'aorte thoracique.
- La bronche principale droite suit une trajectoire vers le bas et latéralement pour atteindre le hile du poumon droit. Elle est plus verticale, plus large et plus courte que la bronche gauche, ce qui la rend plus vulnérable à l'obstruction par un corps étranger.

2. Poumons

Les poumons humains sont deux organes poreux, situés dans la poitrine, qui permettent les échanges de gaz. Ils font partie du système respiratoire, qui inclut également le nez, les sinus, la bouche, le pharynx, le larynx et la trachée. Leur rôle principal est d'assurer l'échange gazeux entre l'air que nous respirons et notre organisme.

Le poumon gauche, légèrement plus petit pour laisser de la place au cœur, est divisé en deux parties appelées lobes. Le poumon droit, quant à lui, est un peu plus court et possède trois lobes, car le diaphragme situé en dessous est un peu plus haut pour loger le foie.

Quand nous inspirons, l'air pénètre dans les poumons par les bronches et les bronchioles. Là, l'oxygène passe dans le sang à travers des millions de petites poches d'air appelées alvéoles, atteignant les vaisseaux sanguins voisins (capillaires). Le dioxyde de carbone, un déchet de notre corps, fait le trajet inverse, des capillaires vers les alvéoles. Lorsque nous expirons, les poumons libèrent cet air appauvri en oxygène.

- Anatomie des poumons :

Chaque poumon présente trois faces, un sommet et une base. Ces faces sont appelées surface costale (en contact avec les côtes), surface médiastinale (tournée vers le médiastin) et surface diaphragmatique (reposant sur le diaphragme), d'après les structures voisines auxquelles elles font face.

La surface médiastinale assure la connexion du poumon au médiastin par l'intermédiaire du hile pulmonaire. Le sommet du poumon se situe au point de rencontre des surfaces médiastinale et costale. C'est la partie la plus haute du poumon, s'étendant jusqu'à la base du cou. La base, quant à elle, est la partie inférieure et concave du poumon qui repose sur le diaphragme.

Chaque hile pulmonaire contient les éléments suivants :

- La bronche principale
- L'artère pulmonaire
- Deux veines pulmonaires
- Les vaisseaux bronchiques
- Le réseau nerveux autonome pulmonaire (plexus)
- Des ganglions et des vaisseaux lymphatiques

-La morphologie distincte des poumons gauche et droit se traduit également par une différence de poids : le poumon gauche (environ 565 grammes) est plus léger que le droit (environ 625 grammes). De plus, le poids des poumons tend à être plus élevé chez les hommes que chez les femmes, bien que cela varie en fonction de la taille corporelle. La couleur des poumons adultes est généralement d'un gris foncé marbré, due à l'accumulation de particules de carbone filtrées par les voies respiratoires, contrairement aux poumons d'un nouveau-né qui sont d'un rose pâle.

Les poumons ont une forme conique et sont divisés en lobes par des fissures. Le poumon gauche possède deux lobes et une seule fissure, tandis que le poumon droit en a trois avec deux fissures. Ces lobes sont ensuite subdivisés en segments bronchopulmonaires : le poumon gauche en compte 9 ou 10, et le droit en a 10. Les lobes sont également segmentés en plus petites unités appelées lobules pulmonaires, et la surface de séparation entre les lobes est appelée surface interlobaire, délimitée par les fissures pulmonaires.

La plèvre est une membrane lisse et humide qui recouvre chaque poumon. Elle est constituée de deux couches : la plèvre viscérale, qui adhère directement à la surface du poumon, et la plèvre pariétale, qui est fixée à la paroi interne de la cage thoracique, aux vertèbres cervicales inférieures, à la région où les côtes rejoignent les vertèbres, au médiastin (l'espace entre les poumons) et au diaphragme. Entre ces deux couches se trouve la cavité pleurale, remplie d'un liquide pleural qui permet aux deux feuillets de glisser facilement l'un sur l'autre pendant la respiration, réduisant ainsi le frottement et facilitant les mouvements respiratoires.

-Le sommet de chaque poumon, appelé apex, est sa partie la plus haute. Il s'étend en forme de dôme au-dessus de la première côte et du tiers interne de la clavicule, dans la partie supérieure de la cage thoracique. Les deux poumons sont séparés par l'artère subclavière qui passe entre eux. Le trajet de ce vaisseau vers la première côte se situe entre l'artère et les muscles scalènes antérieurs du même côté, longeant la face avant du poumon et passant au-dessus d'une membrane appelée fascia endothoracique.

Chaque apex pulmonaire est relié à la branche antérieure du nerf spinal T1, au ganglion stellaire (une structure du système nerveux sympathique dans le cou et le thorax) et à l'artère intercostale supérieure du même côté. La face interne de l'apex du poumon gauche est en contact avec la veine brachiocéphalique gauche et l'artère subclavière gauche. À droite, le sommet est en relation avec la trachée, le tronc brachiocéphalique (un gros vaisseau sanguin) et la veine brachiocéphalique droite. Les deux sommets sont situés près des muscles scalènes moyens du même côté.

La face interne du poumon, qui regarde vers le médiastin (l'espace entre les poumons), est divisée en deux parties : la surface médiastinale et la surface vertébrale. Cette face présente plusieurs creux ou empreintes laissées par les organes voisins. La partie avant est appelée surface médiastinale antérieure, tandis que la moitié arrière est la surface vertébrale postérieure. La surface médiastinale antérieure se reconnaît par son contact avec le médiastin et par une concavité qui loge le cœur (l'empreinte cardiaque). La surface vertébrale postérieure, quant à elle, est située près des vertèbres thoraciques.

Le bord postérieur du poumon, arrondi et imaginaire, sépare les surfaces vertébrale, médiastinale et costale. À l'avant, la jonction entre les surfaces costale et médiastinale forme le bord antérieur, qui est tranchant et fin. Ce bord recouvre le péricarde (l'enveloppe du cœur) et suit le trajet de la réflexion de la plèvre (la membrane qui entoure les poumons). Il est vertical à droite, mais irrégulier à gauche en raison de l'échancrure cardiaque (l'indentation laissée par le cœur) [Web9].

2. La physiologie respiratoire :

La respiration se déroule en deux types de processus : des actions mécaniques, qui sont les mouvements respiratoires, et des réactions chimiques, qui correspondent aux échanges de gaz au niveau des poumons et des tissus du corps [10].

2.1 Les phénomènes mécaniques de la respiration

- **La ventilation :** C'est le mécanisme par lequel l'air est introduit dans les poumons et en est expulsé. Elle comprend deux étapes :

- **L'inspiration** : C'est un processus actif où le volume de la cage thoracique augmente grâce à la contraction des muscles inspiratoires, en particulier le diaphragme. Lorsque le diaphragme se contracte, il s'abaisse et devient plus plat, ce qui libère de l'espace pour que les poumons se gonflent. En même temps, les muscles intercostaux externes se contractent, ce qui soulève la cage thoracique et pousse le sternum vers l'avant, augmentant ainsi davantage le volume thoracique.
- **L'expiration** : c'est un phénomène passif qui repose principalement sur le retour élastique naturel des poumons plutôt que sur une contraction musculaire active. Lorsque les muscles utilisés pour l'inspiration se relâchent, la cage thoracique diminue de volume et les poumons reprennent leur taille initiale [10].

2.2. Les phénomènes chimiques de la respiration :

- **Les échanges gazeux :**

Pour fonctionner de manière optimale, les cellules du corps humain requièrent de l'oxygène (O₂). Lorsqu'une cellule est active, elle génère des déchets, notamment du dioxyde de carbone (CO₂). Le sang a pour rôle de véhiculer ces deux gaz : l'oxygène est transporté des poumons vers les cellules par la circulation artérielle, tandis que le dioxyde de carbone est acheminé des cellules vers les poumons par la circulation veineuse.

- **Le transport des gaz :**

La plus grande partie de l'oxygène est acheminée vers les organes et les cellules en se fixant à l'hémoglobine contenue dans les globules rouges, tandis qu'une faible quantité (1,5 %) est transportée sous forme dissoute dans le plasma sanguin. Le dioxyde de carbone, quant à lui, voyage dans le sang de trois façons différentes : il peut être dissous dans le plasma, lié à l'hémoglobine, ou transformé en ions bicarbonates.

Lors des échanges gazeux dans les poumons, l'oxygène présent dans les alvéoles est capté par les petits vaisseaux sanguins (capillaires) qui les entourent. Ce sang oxygéné est ensuite dirigé vers le côté gauche du cœur, d'où il est pompé vers l'ensemble des cellules et des tissus du corps. Le dioxyde de carbone, produit par l'activité des cellules (métabolisme), retourne par la circulation veineuse vers le côté droit du cœur, puis vers les capillaires des alvéoles pulmonaires. Là, il est éliminé du sang lors des échanges gazeux avant d'être expiré hors du corps [10].

3. Classification de cancer broncho-pulmonaire

La classification la plus récente des tumeurs bronchiques établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) date de 2015. Elle repose sur l'histogenèse, c'est-à-dire l'identification du tissu d'origine de la tumeur, et distingue 13 types différents avec de nombreux sous-types histologiques.

De plus, en s'appuyant sur les résultats d'examens complémentaires, le médecin peut déterminer le stade d'évolution du cancer du poumon, ce qui est crucial pour évaluer le pronostic et choisir le traitement approprié. Cette démarche permet de classer le cancer en fonction de son stade d'évolution [11].

3.1 Première classification : selon le type histologique

3.1.1. Carcinomes bronchiques dits « non à petites cellules » (CBNPC) :

Il constitue la majorité des cas, représentant 80 à 85% de l'ensemble des cancers pulmonaires. Son évolution clinique est diverse, variant selon le sous-type histologique [11].. Malheureusement, au moment du diagnostic, environ 40% des patients présentent déjà des métastases en dehors de la cage thoracique. Ce type de cancer se développe à partir des cellules souches épithéliales de la muqueuse bronchopulmonaire, naissant fréquemment dans les bronches de grande taille (lobaires ou segmentaires), souvent à proximité d'une division bronchique. Bien que son origine soit préférentiellement dans les grosses bronches, le CBNPC peut se développer dans n'importe quelle partie des tissus qui recouvrent les voies aériennes des poumons. Le CBNPC est divisé en trois catégories principales :

- Les carcinomes épidermoïde : (40 %)
- Les adénocarcinomes : (40 %)
- Les carcinomes à grandes cellules : (20%)

3.1.2 Cancer broncho-pulmonaire à petite cellule (CBPC):

Représentant environ 15% des cancers du poumon, c'est une forme rare et très agressive qui se caractérise par une croissance rapide. Au moment du diagnostic, la maladie est déjà

métastatique chez environ 80% des patients. Ce type de cancer affecte principalement les personnes de plus de 70 ans ayant une forte consommation de tabac actuelle ou passée.

Les tumeurs sont souvent volumineuses, se développant à partir des grosses bronches et ayant tendance à s'étendre au médiastin. Cette expansion peut entraîner une compression externe et une infiltration des voies respiratoires, ainsi que des syndromes de compression médiastinale. Il est rare et très agressif (environ 15% des cas de cancers pulmonaire), et il a une croissance rapide. Environ 80% des patients ont une maladie métastatique au moment du diagnostic [Web10]

3.2. Deuxième classification : selon les stades d'évolution du cancer

La classification dite « TNM » est utilisée pour évaluer l'étendue des cancers du poumon non à petites cellules. Elle repose sur trois éléments clés :

- Les caractéristiques de la tumeur pulmonaire elle-même
- La présence ou l'absence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques voisins
- L'existence ou non de métastases dans d'autres parties du corps.

Selon les résultats de cette classification :

- Pour le cancer du poumon non à petites cellules, on distingue différents stades d'évolution : allant du stade 0 au stade IVb, La gravité de la maladie augmente progressivement avec chaque stade.
- Pour le cancer du poumon à petites cellules, la classification est plus simple, distinguant seulement les formes « localisées » et les formes « disséminées ».

4. Épidémiologie

4.1 Incidence et mortalité mondiale

D'après les données récentes de l'Observatoire mondial du cancer (GCO), le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué à l'échelle mondiale, avec 2,5 millions de nouveaux cas, soit 12,4 % de tous les cancers. Il est également la principale cause de décès par cancer, responsable de 1,8 million de décès, ce qui représente 18,7 % de la mortalité totale due au cancer. En comparaison, le cancer du sein chez la femme arrive en deuxième position avec 2,3 millions de cas (11,6 %), suivi du cancer colorectal (1,9 million de cas, 9,6 %), du

cancer de la prostate (1,5 million de cas, 7,3 %) et du cancer de l'estomac (970 000 cas, 4,9 %). En 2022, on estimait qu'il y avait chaque année plus de 2,4 millions de nouveaux cas de cancer du poumon à l'échelle mondiale [web10]. D'ici 2050, le nombre de nouveaux cas pourrait dépasser 35 millions, ce qui représenterait une augmentation de 77 % par rapport aux 20 millions attendus en 2022. Cette forte hausse de l'incidence des cancers est liée au vieillissement de la population, à son augmentation, ainsi qu'à des modifications dans l'exposition à divers facteurs de risque souvent associés au développement socioéconomique.

4.2. Selon le sexe

- Chez l'homme (65%)**

Les cancers pulmonaires primitifs sont les types de cancer les plus courants à l'échelle mondiale et constituent la principale cause de décès par cancer. Environ 1435943-nouveaux cas ont été recensés chez les hommes, répartis comme suit [web10] :

- 560 108 (39 %) des adénocarcinomes
- 351 807 (25 %) des carcinomes épidermoïdes
- 163 862 (11 %) des carcinomes à petites cellules
- 115 322 (8 %) des carcinomes à grandes cellules

- Chez la femme (35%)**

Jusqu'à récemment, le cancer du poumon était largement considéré comme une maladie masculine. Cependant, il est devenu courant chez les femmes en raison de l'augmentation du tabagisme féminin, qui serait aggravée par une plus grande vulnérabilité. Des études antérieures suggèrent qu'à consommation égale de tabac, le risque de développer un cancer du poumon est 1,5 à 2 fois plus élevé chez les femmes.

D'autres éléments, tels que des facteurs hormonaux et la pollution, pourraient également y contribuer. En conséquence, le cancer du poumon est de plus en plus fréquent chez les femmes et pourrait bientôt devenir l'un des types les plus répandus. Dans le monde, on a enregistré 770 828 nouveaux cas, comprenant [web10] :

- 440 510 (57 %) d'adénocarcinomes
- 91 070 (12 %) d'épidermoïdes
- 68 224 (9 %) à petites cellules
- 49 246 (6 %) à grandes cellules

4.3. Selon l'âge

Parmi les patients de moins de 40 ans, les adénocarcinomes sont les plus courants. Dans cette catégorie d'âge, on observe un taux de fusions ALK significativement plus élevé que d'habitude, atteignant 40 % contre moins de 5 % [Web10].

4.4. Selon le type histologique et pronostic

4.4.1. Le cancer du poumon non-à petites cellules

Il existe trois sous-types pathologiques de ce cancer :

- **L'adénocarcinome :** le plus fréquent des cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC), constitue 38,5 % des cas. Il apparaît généralement comme un nodule périphérique, et il est associé au tabagisme, bien qu'il soit également courant chez les non-fumeurs, en particulier chez les femmes.
- **Le carcinome épidermoïde :** qui représente 20 % des cancers pulmonaires, est fortement corrélé au tabagisme et se développe généralement de manière centralisée dans les voies respiratoires, avec une distinction squameuse.
- **Le carcinome à grandes cellules :** impliqué dans 2,9 % des cas de cancer du poumon, est également lié au tabac. Il se manifeste sous la forme d'une grosse masse périphérique et est caractérisé par une croissance rapide ainsi que des métastases précoces [12].

4.4.2. Le cancer du poumon à petites cellules

Une forme particulièrement agressive de cancer du poumon, représente environ 14% de tous les cas. Son apparition est fortement liée à l'exposition au tabac. Il se manifeste fréquemment comme une masse située au centre du poumon, bien qu'environ 25% des cas soient localisés en périphérie [12].

4.5. Distribution géographique

Environ 60% des nouveaux cas de cancer du poumon sont diagnostiqués dans les pays industrialisés. Chez l'homme, il est le cancer le plus fréquent et la principale cause de décès par cancer en Europe, en Amérique du Nord, dans les Caraïbes, en Amérique du Sud, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Asie du Sud-Est. L'incidence la plus élevée au monde est observée chez les hommes noirs de Louisiane, avec 110 cas pour 100 000 habitants. Ce taux est de 62 pour 100 000 chez les hommes blancs américains et de 52 pour 100 000 en moyenne en Europe.

Inversement, l'incidence du cancer du poumon reste faible en Inde rurale (1,5 pour 100 000 habitants) ainsi qu'en Afrique de l'Est et de l'Ouest (5 pour 100 000 habitants).

Chez les hommes, c'est en Belgique que l'on observe le taux le plus élevé de cancer du poumon, avec 75,2 cas pour 100 000 habitants. Ces différences régionales sont surtout marquées chez les hommes, ce qui suggère l'influence de facteurs de risque liés au travail et à l'industrie. En revanche, chez les femmes, les variations d'incidence semblent suivre la taille des villes, probablement en lien avec la prévalence du tabagisme.

En Algérie, on diagnostique annuellement 30 000 nouveaux cas de cancer, avec une augmentation de 50 % du nombre de personnes touchées entre 1986 et 2000. Pour l'année 2003, 3 399 nouveaux cas de cancer ont été recensés dans la région Centre (hors Bejaïa et Blida), avec un ratio hommes/femmes de 0,92. Malheureusement, ces chiffres continuent d'augmenter chaque année, tandis que la prise en charge tend à diminuer. Les statistiques du registre du cancer de la région de Sétif indiquent que le cancer broncho-pulmonaire représente 18 % des cancers, se plaçant en première position avec un taux d'incidence standardisé (par rapport à la population mondiale) de 15,5 pour 100 000 habitants. Des données en 2015 du registre du cancer de la Wilaya d'Oran montrent une incidence standardisée de cancer de 105,4 pour 100 000 chez les hommes et de 111,5 pour 100 000 chez les femmes. Une classification des cancers les plus fréquents dans la population de l'Ouest algérien place le cancer du poumon en deuxième position, avec un taux de 10,9 % pour les deux sexes [12].

5. Facteurs de risques

5.1. Liés au mode de vie

1. Tabagisme

C'est la cause majeure du cancer du poumon, représentant approximativement 85% des cas. Le risque de développer ce cancer est influencé par l'âge au début du tabagisme, la quantité de tabac consommée et la durée pendant laquelle une personne fume. De plus, l'exposition simultanée à des toxines et au tabac accroît ce risque. Parmi les autres facteurs de risque possibles ou confirmés, on retrouve la pollution de l'air, le fait de fumer du cannabis, l'exposition à la fumée de cigare et au tabagisme involontaire, ainsi que l'exposition à des substances favorisant le cancer [web11]. Bien que la nicotine contenue naturellement dans le tabac crée une dépendance, elle n'est pas responsable du cancer. Le danger réside dans la fumée de tabac, qui renferme environ 7 000 composés chimiques, parmi lesquels 70 sont des agents'

cancérogènes avérés, tels que le benzène, l'arsenic, le chrome, les goudrons et le polonium. Ce sont ces substances qui favorisent l'apparition des cancers [11]. Arrêter de fumer réduit le risque de cancer du poumon, mais il ne revient jamais au niveau de celui des personnes n'ayant jamais fumé. IL est important de noter qu'environ 15 à 20% des personnes atteintes d'un cancer du poumon n'ont jamais fumé ou ont très peu fumé [Web11].

2. Exposition professionnelle

Ce cancer peut être lié à l'exposition à diverses substances présentes dans le milieu professionnel. Parmi celles-ci, l'amiante est l'agent le plus fréquemment associé au cancer bronchique. D'autres facteurs de risque comprennent l'exposition aux rayonnements externes (rayons X et gamma), au radon, à la silice cristalline, au cadmium et à ses composés, aux gaz d'échappement des moteurs diesel, aux fumées de soudage et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive [11].

- **Exposition au radon** : C'est un gaz radioactif invisible et sans odeur qui provient de la désintégration naturelle de l'uranium présent dans le sol. Il peut s'accumuler à l'intérieur des habitations, pénétrant par les fondations non étanches ou en béton, les canalisations et les systèmes de drainage. L'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis a établi que le radon est la deuxième cause de cancer du poumon après le tabagisme. Le risque accru est principalement lié à l'exposition domestique due à la diffusion du radon à partir du sol. Des niveaux élevés de radon ont été associés à un risque accru de cancer du poumon chez les mineurs travaillant sous terre. L'inhalation de radon peut avoir un effet cancérigène sur les poumons en raison de l'émission de particules alpha lors de sa désintégration. De plus, il interagit avec la fumée de tabac, augmentant ainsi le risque de cancer du poumon [11].
- **Exposition à la silice** : L'exposition professionnelle à la silice cristalline est associée à une augmentation du risque de cancer du poumon, généralement de 1,2 à 1,4 fois supérieur à la normale. Ce risque relatif est encore plus élevé (entre 2 et 2,5) en présence de silicose, et reste significatif (environ 1,6) même après avoir pris en compte le tabagisme. L'examen d'études récentes sur les travailleurs exposés au cadmium suggère que le risque de cancer du poumon est principalement observé chez ceux ayant eu des expositions plus anciennes et probablement plus importantes, possiblement en combinaison avec d'autres agents cancérigènes qui n'ont pas toujours été complètement évalués. Le lien entre l'exposition

environnementale au cadmium et le cancer du poumon est moins bien documenté. Par ailleurs, le risque de cancer du poumon causé par les radiations est maintenant clairement établi, et plusieurs études ont estimé la relation entre la dose de radiation et le risque, notamment en ce qui concerne l'exposition externe ou l'inhalation de radon [12].

3. L'Alimentation

Plusieurs études ont montré un lien entre de faibles niveaux de bêta-carotène, de vitamine E et de sélénium dans le sang et un risque accru de cancer du poumon. Cependant, ces observations ne prouvent pas que la consommation de bêta-carotène ou de vitamine A protège réellement contre ce cancer. En effet, il est bien connu que les fumeurs ont tendance à avoir une alimentation moins riche en fruits, légumes et fibres, et plus riche en viande, graisses animales, café et alcool [web12].

De plus, certaines recherches suggèrent qu'une consommation excessive de caroténoïdes pourrait être néfaste. Des doses élevées (20 mg par jour ou plus) chez les fumeurs et les personnes exposées à l'amiante ont été identifiées comme un facteur de risque de développer un cancer du poumon [11].

5.2. Liés à l'environnement

1. Les Agents infectieux

- **Virus du papillome humain (VPH)** : Plusieurs recherches ont exploré le lien entre les infections chroniques et un risque accru de cancer du poumon. En particulier, l'infection par le virus du papillome humain (VPH), et plus spécifiquement le type HPV16, a été fréquemment observée en association avec des cas de cancer du poumon dans de nombreuses études. Toutefois, ces études ont été principalement menées en Chine, et il n'est pas encore établi si des liens similaires existent dans d'autres régions du monde.
- **Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**: Une étude de suivi a révélé que les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avaient un risque de développer un cancer du poumon environ deux fois plus élevé, même après avoir pris en compte leur statut tabagique [11]

2. Pollution atmosphérique

La pollution de l'air contribue également à l'apparition de certains cancers du poumon. Diverses sources de pollution libèrent des microparticules, notamment des oxydes de soufre,

du monoxyde de carbone (CO), des oxydes d'azote, de l'ozone (O₃), des composés organiques volatils et du benzène, ce dernier étant un agent cancérigène reconnu. En milieu urbain, la pollution de l'air est pointée du doigt comme un facteur de risque. Elle est associée à la présence d'hydrocarbures, mais aussi de métaux tels que l'arsenic, le nickel et le chrome. Dans les pays à faible revenu, la pollution atmosphérique est davantage liée aux fumées dégagées par la combustion du bois et du charbon. On observe une corrélation entre l'urbanisation et le taux de mortalité due au cancer bronchique. Une étude a montré qu'une augmentation du trafic routier de 4 000 véhicules-kilomètres par jour dans un rayon de 100 mètres autour du domicile des participants était associée à une légère augmentation du risque relatif de cancer du poumon, estimée à 1,09 (avec une marge d'incertitude allant de 0,99 à 1). Une étude menée dans six villes américaines a révélé que le risque de décès par cancer du poumon était 1,4 fois plus élevé dans les villes où la pollution atmosphérique était la plus importante, après avoir pris en compte d'autres facteurs [11].

5.3. Effets hormonaux

Les récepteurs d'œstrogènes (ER), notamment le type Er β , sont présents dans les poumons et semblent jouer un rôle dans le développement pulmonaire chez le fœtus. Des études sur des cellules humaines de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ont montré que l'Er β est plus abondant que dans les tissus pulmonaires normaux. Il s'agit d'un récepteur fonctionnel qui se lie à la forme active de l'œstrogène, le β -estradiol, et son activité peut être bloquée en laboratoire à l'aide du fulvestrant, un inhibiteur des récepteurs d'œstrogènes. Le mécanisme exact par lequel les œstrogènes contribuent au développement du cancer du poumon n'est pas encore complètement élucidé, mais plusieurs pistes sont explorées [11].

5.4. Affections respiratoires

- **Une bronchite chronique**

La présence d'une bronchite chronique ou d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) augmente le risque de développer un cancer bronchique. Ce risque relatif, qui tient

compte du tabagisme et de l'âge, est multiplié par 2,5 à 5, en fonction de la gravité de la maladie respiratoire.

- **Une tuberculose ancienne**

Avoir eu la tuberculose dans le passé augmente le risque de développer un cancer bronchique d'environ 1,5 fois, même en tenant compte des habitudes tabagiques. De plus, ce risque s'accroît avec le temps écoulé depuis l'infection tuberculeuse [web12].

5.5. Facteurs Génétique

Pour que les cellules épithéliales des voies respiratoires se transforment en cellules cancéreuses (un processus appelé carcinogenèse de terrain), il faut une exposition continue à des substances favorisant le cancer et l'accumulation de nombreuses modifications génétiques. En 2014, le Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) a identifié des mutations clés, dites "drivers", dans 64 % des 733 cancers du poumon étudiés. Cette population comprenait à la fois des fumeurs et des non-fumeurs.

Les mutations les plus fréquemment observées étaient celles du gène KRAS (25 %), suivies par celles du gène EGFR (17 %), la fusion génique EML-4-ALK (8 %) et les mutations du gène BRAF (2 %) [Web11].

- **Les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR):** les mutations classiques qui activent l'EGFR, telles que les délétions de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, sont les plus fréquentes. Elles sont de bons indicateurs d'une réponse positive aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFRi). Cependant, d'autres mutations de l'EGFR, moins courantes et incluant des mutations ponctuelles, des délétions, des insertions et des duplications dans les exons 18 à 25 du gène EGFR, sont associées à une moins bonne réponse aux EGFRi [11].

- **Les mutations KRAS (v-ki-ras2 Kirsten rat sacroma viral oncogene homolog):** Le gène KRAS est l'oncogène le plus fréquemment muté dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), présent dans jusqu'à 25 % des adénocarcinomes et 3 % des carcinomes épidermoïdes. L'activation de KRAS déclenche une cascade de signalisation vers plusieurs voies, dont la voie RAF-MEK-ERK. On observe une hétérogénéité génétique et

phénotypique importante chez les patients atteints de CPNPC porteurs de mutations KRAS. Ces mutations (localisées sur le chromosome 12p12.1) touchent le plus souvent les codons 12 et 13, et plus rarement le codon 61. Les mutations de transversion (remplacement d'une purine par une pyrimidine ou inversement) sont plus fréquentes chez les fumeurs actuels ou anciens, tandis que les mutations de transition (remplacement d'une purine par une autre purine ou d'une pyrimidine par une autre pyrimidine) sont plus courantes chez les fumeurs légers ou les non-fumeurs [11].

- **Translocation d'ALK (anaplastic lymphoma kinase)-EML4(echinodrm microtubule-associated protein –like 4)** : Normalement absente des poumons, la protéine ALK est un récepteur doté d'une activité tyrosine kinase. En 2007, une équipe de chercheurs japonais a découvert l'existence d'une fusion entre le gène ALK et le gène EML4. Cette anomalie résulte d'une translocation chromosomique. La protéine ALK-EML4 ainsi produite présente une activité accrue favorisant la prolifération des cellules. Les tumeurs caractérisées par cette anomalie sont sensibles aux médicaments inhibiteurs d'ALK. [11]
- **Les mutations de BRAF (B-raf proto-oncogene)**: BRAF est une enzyme de type sérine/thréonine kinase. Des mutations du gène BRAF sont présentes dans 2 à 4 % des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC), et dans 40 à 50 % des cas d'adénocarcinomes pulmonaires, ces mutations ne concernent pas le codon V600E. De nombreuses mutations autres que V600E entraînent une activité kinase faible ou intermédiaire, et il est parfois moins certain que certaines de ces altérations soient des événements initiateurs du cancer (pilotes) par rapport à d'autres changements oncogéniques. Deux études récentes suggèrent que les mutations BRAF non-V600E surviennent presque exclusivement chez les fumeurs. Une de ces études a également observé que la mutation BRAF V600E était plus fréquente chez les non-fumeurs et chez les femmes [11].

6. Symptomatologie du cancer du poumon :

Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques à cette maladie, ce qui est également vrai pour d'autres types de cancer [web13].

Environ 25 % des cancers du poumon sont asymptomatiques et sont découverts de manière fortuite lors d'examens d'imagerie réalisés pour une autre raison. Les symptômes peuvent dépendre de l'extension locale de la tumeur, de son extension régionale ou de la présence de métastases à distance. Un syndrome inflammatoire tumoral ainsi que des troubles métaboliques peuvent apparaître à tous les stades de la maladie. Les symptômes ne sont pas spécifiques à un type histologique, mais certaines complications peuvent être plus fréquentes selon le type de cancer. Les symptômes peuvent être classés en deux grandes catégories [web11] :

- Symptômes thoraciques (liés directement aux poumons ou aux structures voisines)
- Symptômes extra thoraciques (liés à une extension métastatique ou à un syndrome paranéoplasique)

1. Symptômes thoraciques : Ce sont souvent les premiers Signes cliniques :

- Toux persistante ou modifiée (plus fréquente, douloureuse)
- Hémoptysie (expectorations sanguinolentes)
- Douleur thoracique (localisée, évoquant parfois une atteinte pleurale)
- Dyspné (essoufflement, dû à une obstruction bronchique ou à un épanchement pleural)
- Râles ou sifflements à l'auscultation
- Infections respiratoires à répétition (pneumonies, bronchites)
- Tumeur locale

Les tumeurs locales peuvent provoquer une toux, parfois associée à une obstruction bronchique, une pneumonie post-obstructive ou une atteinte parenchymateuse par envahissement lymphatique. Une fièvre peut apparaître en cas de surinfection. Jusqu'à 50 % des patients rapportent des douleurs thoraciques, souvent vagues ou localisées. L'hémoptysie est un symptôme moins fréquent, généralement modérée, sauf en cas d'invasion vasculaire. Elle peut néanmoins constituer un symptôme précoce [Web11].

Symptômes aux stades avancés [web14] :

- Toux persistante, s'aggravant ou accompagnée de crachats sanguins
- Douleur thoracique augmentée à l'effort ou à la toux
- Essoufflement croissant
- Voix enrouée persistante
- Infections pulmonaires répétées

2. Syndromes liés à une dissémination régionale

- **Syndrome de la veine cave supérieure:** compression/infiltration de la veine cave supérieure, provoquant céphalées, plénitude crânienne, œdème facial ou des membres supérieurs [11].
- **Syndrome de Pancoast:** tumeur de l'apex pulmonaire envahissant le plexus brachial, les côtes ou les structures adjacentes. Symptômes : douleurs à l'épaule et au bras, faiblesse ou atrophie musculaire.
- **Syndrome de Claude Bernard-Horner:** ptosis, myosis, anhidrose, en lien avec l'atteinte du système sympathique cervical.
- **Compression œsophagienne :** dysphagie (rare).

3. Symptômes extra thoraciques : Dans certains cas, le cancer du poumon peut se manifester sans symptômes respiratoires :

- Prise de poids ou œdèmes liés à la rétention hydrique
- Hypertension
- Troubles comportementaux (irritabilité, agressivité)
- Faiblesse musculaire, troubles de l'équilibre
- Hyperpigmentation cutanée, œdèmes au niveau des poignets, chevilles ou extrémités des doigts
- Extension régionale :

L'extension régionale peut provoquer une dysphonie (voix rauque) par atteinte du nerf laryngé récurrent, des troubles du comportement ou des symptômes liés à une compression tumorale (ex. Épanchement pleural) [Web14].

4. Symptômes liés aux syndromes paranéoplasiques

Ce syndrome peut se traduire par des troubles divers, comme [web13].

- Un gonflement des os, en particulier des dernières phalanges des doigts « en verre de montre », appelé l'hippocratisme digital (syndrome de Pierre-Marie Bamberger)
- Des troubles de la régulation de l'hydratation, comme le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH ou syndrome de Schwartz-Bartter)
- Des troubles des nerfs, comme la neuropathie de Denny-Brown (du nom du neurologue américain 1901-1981), ou des muscles
- Hypercalcémie (par sécrétion de protéines parathyroïdes-like)
- Sécrétion de substances tumorales inconnues induisant des troubles métaboliques

- Des taches sur la peau d'apparition récente (acanthosis nigricans)
- Des thromboses veineuses ou des phlébites

5. Symptômes liés à l'existence de métastases : Dépendent du site atteint [Web11].

- **Métastases hépatiques** : douleurs abdominales, nausées, satiété précoce, insuffisance hépatique
- **Métastases surrénales:** insuffisance surrénalienne (rare).
- **Métastases cérébrales:** troubles neurologiques varié.

Chapitre 03 :

Cancer du poumons et vieillissement

1. VIEILLISSEMENT ET CANCERS

Le cancer est un terme général qui fait référence à un groupe de maladies caractérisées par une croissance cellulaire anormale et incontrôlable. Les cellules cancéreuses ont la capacité de se diviser de manière incontrôlable, de former des tumeurs et de se propager à d'autres parties du corps, ce qui peut entraîner des complications graves [web15]. Les facteurs de risque

courants pour le cancer incluent l'exposition aux radiations, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'obésité et l'exposition à des substances chimiques cancérogènes. D'autres facteurs de risque peuvent inclure l'âge, le sexe, les antécédents familiaux, le régime alimentaire et l'environnement [web16]. Les données récentes dans la recherche génétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents du cancer et d'identifier des gènes qui sont associés à un risque accru de développer certaines formes de cancer. Par exemple, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont associés à un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire [web17]

Les mutations dans ces gènes peuvent empêcher le corps de supprimer la croissance cellulaire anormale, ce qui peut augmenter le risque de cancer. Les tests génétiques peuvent être effectués pour identifier les mutations dans ces gènes et aider à évaluer le risque de développer un cancer [web18].

Il est important de noter que la présence de mutations dans ces gènes ne garantit pas que quelqu'un développera un cancer. D'autres facteurs, tels que l'environnement et le mode de vie, peuvent également influencer le risque de cancer [web18]. En outre, il existe de nombreux autres gènes qui ont été identifiés comme étant associés à différents types de cancer. Les chercheurs continuent de travailler pour mieux comprendre la génétique du cancer et pour développer de nouveaux traitements et thérapies ciblées pour cette maladie complexe [web19].

Il existe une grande variété de maladies associées à la fois à l'âge et à la génétique, et les progrès récents de la recherche génétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes

sous-jacents de ces maladies. Cependant, la génétique n'est qu'un aspect des maladies liées à l'âge, et d'autres facteurs tels que l'environnement et le mode de vie peuvent également jouer un rôle prépondérant dans leurs apparitions et leurs développements.

L'incidence des cancers augmente avec l'âge, 60% des cas sont diagnostiqués chez les individus âgés de plus de 65 ans. Aujourd'hui à travers le monde entier, l'augmentation la plus importante des cancers est chez les patients de plus de 80 ans. En 2018, on considère qu'au niveau mondial, 2,3 millions de nouveaux cancers surviennent chez les patients de plus de 80 ans (13 % de tous les cancers). Toujours au niveau mondial, en 2040, il y aura 28,4 millions de nouveaux cas de cancer, soit une augmentation de 47 % par rapport à 2020, dont la majorité sera des personnes âgées. Les plus de 80 ans sont la population qui augmente le plus au niveau mondial [13,14]. Malgré cela, les personnes âgées sont largement sous représentées dans les essais cliniques, en particulier les patients de plus de 75 ans [15].

La répartition des cancers dans le monde est hétérogène ; elle est partiellement liée à l'espérance de vie et au vieillissement ; les facteurs favorisants les plus importants sont le tabagisme, les facteurs alimentaires, l'alcool et le manque d'activité physique. La cause principale semble résider dans la perte de gènes suppresseurs de tumeurs et la dégradation de l'immunité. Les cellules NK ont une grande importance dans l'inhibition de la progression des tumeurs et des métastases. Des études ont démontré chez les patients atteints de cancer gastrique qu'il existe une corrélation entre la diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK et l'accroissement du volume tumoral, des métastases [16].

Dans l'Union européenne, les cancers les plus fréquents chez les hommes sont ceux de la prostate, du poumon et du côlon, et chez les femmes, les cancers du sein, de l'ovaire et des poumons. Notons que chez la femme, le cancer du poumon va devenir le cancer le plus fréquent, dépassant le cancer du sein dans plusieurs pays développés, dont les États-Unis [13]. En fait, au-delà de 70 ans, et encore plus pour les tranches d'âges plus élevées, les études épidémiologiques sont parcellaires.

Si l'incidence du nombre de cancers chez les personnes âgées augmente, la mortalité liée aux cancers dans cette population diminue depuis quelques années, a priori, fortement liée aux facteurs économiques et aux progrès thérapeutiques. En fait, les liens entre vieillissement et cancers sont complexes [17].

L'incidence des cancers augmente pour être maximum sur la tranche des 75-90 ans, puis diminue après 90 ans, et même chute dramatiquement chez les centenaires. Entre 90 et 100 ans, les causes de décès ne sont pas différentes par rapport à la population générale, mais après, les études sur des cohortes de sujets centenaires, montrent des taux de décès plus faibles par maladies cardiovasculaires et cancers par rapport à la population générale. Il s'agit d'un argument démontrant que lorsqu'on atteint le cap des 100 ans, sur une sorte de non-susceptibilité à l'apparition de cancers. Ceci est vrai pour tous les types de cancers, en particulier les cancers des poumons, des ovaires et des glioblastomes [18].

Le cancer du sein reste une des causes les plus importantes de mortalité dans la tranche des femmes de 90 à 100 ans, alors que le cancer de la prostate et le cancer colorectal restent la principale cause de mortalité par cancer chez les hommes et les femmes dans cette tranche d'âge. La mortalité par cancer du poumon, en revanche, diminue après 85 ans. Ces chiffres doivent également être interprétés en tenant compte d'un sous diagnostic probable chez les personnes âgées et les personnes très âgées. Ce sous diagnostic des cancers chez les personnes très âgées est mal documenté. Il est probablement multifactoriel avec des difficultés d'accès aux

tests diagnostiques, une moindre appétence pour les patients et leurs familles à réaliser des tests qui peuvent être contractés comme invasifs compte tenu de l'âge. Ceci en particulier a été clairement montré pour les examens gynécologiques chez les femmes très âgées [19].

Chez les femmes, bien que le lien entre l'âge et le cancer du sein soit manifesté, ce dernier est souvent diagnostiqué plus tardivement chez les femmes plus âgées (faible intérêt de la femme âgée pour l'auto-examen ou la mammographie, difficulté d'accès aux centres de dépistage, etc.). Par conséquent, le cancer du sein possède des traits biologiques spécifiques aux individus du troisième âge. On note donc une augmentation du nombre de tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone), tandis que l'expression des marqueurs biologiques d'agressivité (le grade, le taux de cellules en phase S, la mutation du p-53 et la surexpression de cerb-B2) est moins courante. En ce qui concerne le type histologique de la tumeur, on observe une présence plus élevée de cancers mucineux, lobulaires ou papillaires comparativement aux femmes plus jeunes. À l'échelle macroscopique, on note une augmentation du nombre de tumeurs dépassant 5 centimètres de volume et présentant une infiltration ganglionnaire moins importante. En règle générale, les cancers du sein chez la femme âgée semblent moins agressifs mais cette population n'est pas pour autant épargnée par des cancers d'emblée très agressifs ou par les cancers inflammatoires. Des observations récentes indiquent qu'environ 48% des patientes de 65 ans et plus sont déjà diagnostiquées à un stade métastatique.

Une fois le diagnostic établi, la question centrale réside dans la sélection de la thérapie appropriée. Effectivement, le cancer du sein constitue la première cause de mortalité chez les femmes âgées de 35 à 55 ans. En revanche, une fois passé l'âge de 70 ans, ce sont les affections cardiovasculaires qui provoquent le plus grand nombre de décès. Par ailleurs, les individus d'âge avancé tendent souvent à être plus résistants à un traitement plus agressif. Il est donc crucial de considérer des éléments généraux comme l'âge physiologique, les maladies concomitantes et le degré d'indépendance de la personne âgée lors de la sélection du traitement à appliquer, afin d'éviter une « surmédicalisation » d'un individu qui pourrait éventuellement développer ou exacerber une condition grave mortelle [20].

Pour le cancer de la prostate, l'âge est le principal facteur de risque reconnu. Entre 50 et 64 ans, ce risque variera de 1% à 7%, puis il grimpera de 14% à 26% entre 65 et 74 ans. Pour finir, les risques s'intensifieront jusqu'à 40% entre 75 et 79 ans, atteignant finalement 50% dès l'âge de 80 ans. Il serait également probable que la grande stature masculine soit liée à un risque accru de cancer de la prostate, mais il est peu probable que ce soit la taille en soi qui soit incriminée

[13]. Effectivement, il est possible que ce soient les éléments (comme la vitesse de croissance durant l'enfance et la génétique) conduisant à une stature élevée qui soient en vérité à l'origine d'une élévation du risque de cancer prostatique [web20].

2. FACTEURS DE RISQUE DE CANCER CHEZ LE SUJET ÂGÉ

- Des Dommages au niveau de l'ADN

Avec l'âge, l'accumulation des cassures double-brin, de mutations et de lésions oxydatives deviennent commune dans l'ADN des cellules immunitaires. Ainsi que l'altération des mécanismes de réparation de l'ADN (NER, BER, HR), et l'induction des voies de stress comme ATM/ATR, entraînant l'interruption du cycle cellulaire ou à la sénescence. Ces dommages subsistent même sans stress externe, affectant la viabilité et les fonctions des cellules [21].

- Sénescence Cellulaire

La sénescence cellulaire est un état de stabilité du cycle cellulaire dans lequel la cellule demeure métaboliquement active sans se reproduire. Elle est provoquée par des signaux de stress au sein de la cellule : p53/p21, p16^{INK4a}/Rb. Les cellules sénescentes produisent un profil de cytokines, chimiokines et métalloprotéases désigné SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype), qui promeut une inflammation chronique. Dans les cellules immunitaires, la sénescence diminue la capacité de régénération des populations T et β et influence la fonction des cellules myéloïdes [22]. L'immunosénescence provoque des changements fonctionnels significatifs dans le système immunitaire inné et adaptatif. Ces transformations ne se résument pas à une simple diminution de l'activité immunitaire ; elles influencent également la qualité, la spécificité et la durée de la réponse immunitaire. Cela engendre plusieurs répercussions cliniques sérieuses chez les individus âgés, ayant un effet direct sur leur bien-être général. Parmi les conséquences fonctionnelles et cliniques du vieillissement immunitaire il a été observé selon les données de la recherche :

*l'Augmentation de la susceptibilité aux infections, notamment les infections respiratoires et urinaires. Les personnes âgées montrent une fréquence élevée d'infections bactériennes (par exemple : *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*) et virales (grippe, COVID-19, VRS).

*L'Épuisement des lymphocytes T et B, la diminution de la phagocytose des neutrophiles, et l'inflammaging réduisent l'efficacité des réponses immunitaires. Exemple : La mortalité due à la pneumonie est de 3 à 5 fois supérieure chez les personnes de plus de 65 ans.

*Réactivation des infections latentes, à l'instar de la réactivation fréquente du virus zona (VZV), herpès simplex ou CMV. Cela illustre une dégradation du contrôle des infections virales chroniques.

*Altération de l'immunité mucosale: Les défenses épithéliales (barrières physiques et immunité locale, comme les IgA) diminuent, surtout au niveau des voies respiratoires et du tube digestif [23]. Le Vieillissement du système immunitaire donc, entraîne la réduction de la surveillance immunitaire. Ainsi les cellules T cytotoxiques perdent leur aptitude à identifier et à éliminer les cellules tumorales émergentes. La fréquence du cancer croît de manière exponentielle avec l'âge, en partie en raison de cette diminution des défenses immunitaires [24].

-Altérations épigénétiques

Les modifications épigénétiques liées à l'âge affectent la transcription des gènes immunitaires sans alteration de la séquence d'ADN :

- Hypométhylation globale de l'ADN, liée à une instabilité génomique.
- Hyperméthylation de gènes régulateurs, notamment des gènes de réponse immune.
- Modifications des histones (acétylation, méthylation) et expression irrégulière des ARN non codants (miRNA, lncRNA).

Ces modifications nuisent à la plasticité fonctionnelle des cellules immunitaires [25].

*Rôle de la Méthylation dans l'Empreinte Génomique (Imprinting)

Le rôle de la méthylation dans l'apparition du cancer peut également concerter certains gènes dont l'expression est purement mono-allélique. Il est suggéré que la méthylation de l'ADN permette une distinction épigénétique entre deux séquences identiques lorsque cela est nécessaire : l'une contenant un gène exprimé et l'autre un gène inactivé. Ainsi, la cellule est capable de différencier certains allèles maternels des allèles paternels, leur état de méthylation étant maintenu dans les cellules somatiques par des méthylases. Ce phénomène, appelé "imprinting" (empreinte génomique), constitue un mécanisme permanent de régulation négative de certains gènes.

*Altération de l'Imprinting et Cancer

Une altération de ce mécanisme, appelée "loss of imprinting (LOI)" (perte d'empreinte), a été décrite dans les cancers bronchiques, particulièrement le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Cette altération provoque la surexpression d'oncogènes tels que les gènes

insulin-like growth factor II (IGF-2) et H19, situés sur la région chromosomique 11p15, ou encore le gène paternally expressed imprinted gene1/mesoderm-specific transcript (PEG1/MEST).

-Déficits Mitochondriaux et Stress Oxydatif

Avec l'âge, les cellules immunitaires présentent une dysfonction mitochondriale :

- Production accrue de radicaux libres (ROS).
- Perte du potentiel mitochondrial.
- Activation des voies de stress et modification du métabolisme cellulaire (transition vers la glycolyse au lieu de l'oxydation) phosphorylative dans certaines cellules T).

Le stress oxydatif influence directement les protéines, les lipides et l'ADN, exacerbant la défaillance du système immunitaire [26].

-Infection Chronique due à des agents pathogènes latents (CMV, EBV)

L'infection chronique par le cytomégalovirus (CMV) joue un rôle clé dans l'immunosénescence :

- Il engendre une prolifération clonale de lymphocytes T CD8+ dirigés contre le CMV (immunodominance), réduisant la diversité du répertoire T.
- Puisent dans les réserves immunitaires pour de nouvelles infections ou vaccinations.

Des virus comme EBV ou herpès simplex entretiennent aussi une activation antigénique permanente [27].

-Déséquilibres nutritionnels et métaboliques

Les carences en zinc, vitamines D, B6, B12, et acides gras oméga-3 sont courantes chez les personnes âgées. Elles influencent la signalisation cellulaire, la croissance lymphocytaire, l'équilibre entre les agents oxydants et antioxydants. Un état de résistance à l'insuline et d'obésité contribue aussi à une immunité altérée et à l'inflammaging [28].

-Alterations du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, cruciale pour le développement et la maintenance de l'immunité ; ce microbiote change d'une façon très significative avec l'âge :

- Diminution de la diversité microbienne.
- Augmentation des entérobactéries pathogènes et réduction des bifidobactéries bénéfiques.
- Hyperperméabilité intestinale (leaky gut) : passage de LPS dans le sang, stimulant les TLRs et propageant l'inflammation.

Ces modifications encouragent l'inflammation systémique et une réponse immunitaire mucosale affaiblie [29]. Le (syndrome de l'intestin qui fuit) se traduit en français par syndrome de l'intestin perméable ou hyperperméabilité intestinale, il décrit une situation où la paroi intestinale est plus perméable qu'elle ne devrait l'être, permettant à des substances indésirables (toxines, bactéries) de pénétrer dans la circulation sanguine. Ce phénomène peut entraîner des problèmes de santé divers, notamment des inflammations chroniques et des réactions immunitaires excessives.

-Exposition environnementale "à la pollution tout type confondu" prolongée

Les Polluants atmosphériques, tabac, rayonnements UV, toxines, perturbent le système immunitaire en élevant le stress oxydatif, accélèrent ainsi, le vieillissement des cellules immunitaires et la dégradation des tissus immunitaires [30]

-Raccourcissement des télomères

Le maintien d'un équilibre homéostasique cellulaire fait l'objet d'un contrôle très fin tout au long de la vie. Cependant, avec l'âge, la structure des sous populations lymphocytaires change ; on parle ici d'expansion des lymphocytes mémoires en perte des lymphocytes naïfs ; et c'est l'ensemble de la diversité de notre répertoire immunitaire qui se réduit. Ce phénomène se manifeste par des "trous" dans le répertoire, des clones qui ne sont plus du tout représentés et faussent ainsi notre capacité à répondre à de nouveaux antigènes [31].

La longévité des cellules immunitaires, comme celle de l'ensemble des cellules somatiques, n'est pas illimitée. En effet, la sénescence cellulaire correspond à un état irréversible au cours duquel la cellule demeure toujours métaboliquement active mais ne peut plus se diviser (comme citer précédemment). Cette entrée en sénescence ne dépend pas de l'âge chronologique mais du nombre de divisions cellulaires, comme Hayflick le démontra en 1964. Ce phénomène de sénescence repose sur l'abrégement progressif des télomères — séquences répétées (TTAGGG), présentes aux extrémités des chromosomes — que l'on estime perdre de 50 à 100

paires de bases à chaque division. À la naissance, la longueur des télomères est estimée à des valeurs comprises entre 8000 et 12000 paires de bases alors qu'elle peut chuter jusqu'à environ 4000 paires de bases chez un sujet de 80 ans [31].

L'enzyme télomérase, constituée d'une matrice ARN et d'une réverse transcriptase, permet une compensation partielle du raccourcissement des télomères. Son activité est très présente dans les cellules germinales et les cellules souches (cutanées, intestinales, ou hématopoïétiques), mais elle est faible ou même absente dans la majorité des cellules somatiques. Dans les lymphocytes, son expression dépend du stade de différenciation : elle est élevée dans les thymocytes et lymphocytes B du centre germinatif clair, très faible ou nulle dans les lymphocytes plus différenciés. La sénescence télomérique constituerait un des gardes fous de la transformation maligne, fixe l'accumulation des anomalies génétiques qui découle des divisions cellulaires itérées [31].

-La télomérase (Clé de l'immortalité cellulaire et de la cancérogenèse)

La longévité des cellules humaines dépend beaucoup de leur espèce : la plupart des cellules somatiques conservent une capacité de division limitée environ 100 cycles, alors que certaines, comme les cellules souches hématopoïétiques, intestinales, cutanées ou germinales, sont prolongées par l'activité de la télomérase qui répare le raccourcissement des télomères en synthétisant un ADN télomérique à l'extrémité 3' en simple brin des chromosomes [32].

La télomérase est un complexe ribonucléoprotéique constitué en majorité de deux sous-unités fondamentales : d'une part, une sous unité catalytique, l'enzyme transcriptase inverse hTERT (human telomerase reverse transcriptase), d'autre part, une matrice ARN, hTR (human telomerase RNA) portant dans sa séquence un complément de la séquence de répétition télomérique. L'activité enzymatique repose très largement sur l'expression du gène hTERT, facteur limitant dans les cellules somatiques. La simple transfection des cellules normales avec le gène hTERT permet de rétablir l'activité télomérase, et donc de prévenir l'érosion de la longueur télomérique et d'augmenter considérablement leur durée de vie, voire, pour certains types cellulaires [32], de leur donner une immortalité. Néanmoins, cette immortalisation ne concerne pas toutes les cellules, d'autant qu'il conviendrait parfois de freiner d'autres voies associées à la sénescence, comme celle de la protéine p16 INK4a qui intervient dans les cellules épithéliales mammaires ou les kératinocytes. Dans ces derniers, ces mécanismes sénescents de type M0, encore mal connus, s'ajoutent à un épuisement de type M1 des télomères, celui fait

par érosion, si bien que les mécanismes d'immortalisation des lignées cellulaires exigent tour à tour d'activer la télomérase et d'inhiber ces mécanismes de type p16 INK4a/pRB [32].

Sur le plan physiopathologique, la sénescence cellulaire a une fonction protectrice : elle limite la prolifération des cellules endommagées, faisant barrage à la cancérogenèse. Cependant, au cours de cette dernière, des mutations inactivent les systèmes de contrôle p53/p21 WAF1 ou p16 INK4a/pRB qui limitent la prolifération, permettant un regain du potentiel prolifératif. Pourtant, sans activation de la télomérase ou d'un mécanisme alternatif tel que l'ALT (Alternative Lengthening of Telomeres), ces cellules meurent dans une crise réplicative, ne pouvant continuer à proliférer ; dans la survenue des cellules cancéreuses immortelles, l'activation du gène hTERT ou la mise en place d'un mécanisme ALT sont donc incontournables. Au moins dans plus de 85 % des cancers, il existe ainsi une telle activation de l'utilisation de la télomérase dans des cellules tumorales, indiquant le rôle de la télomérase dans la tumorigénèse [32].

L'un des rôles, ou mieux, des rôles de nature biologique joués par la télomérase consiste à assurer, par synthèse d'ADN télomérique, la compensation de l'érosion des télomères. La télomérase est une ribonucléoprotéine (comme citer précédemment) qui se compose de deux sous-unités principales, dont l'une est une transcriptase inverse (hTERT) et l'autre un ARN (hTR). La transcriptase inverse est responsable de l'activité catalytique et l'ARN intégral, qui contient la courte séquence nucléotidique complémentaire à celle des télomères, représente la matrice au cours de la fabrication de l'ADN télomérique. L'enzyme se fixe à l'extrémité de type 3' simple brin, qui caractérise les télomères. Lors de la fixation, la matrice hTR s'hybride (apparentée par complémentarité) à l'extrémité de la chaîne d'ADN simple brin. Lors de la fabrication d'une répétition d'ADN télomérique, l'ARN hTR est utilisé par la protéine hTERT, qui agit sur l'extrémité du télomère comme amorce. Par translocation télomérase est en mesure d'agir plusieurs fois sur un même télomère. À chaque cycle de synthèse correspondant, 6 nucléotides sont ajoutés à l'extrémité du télomère.

Il existe, dans les cellules humaines, des systèmes qui sont à la recherche d'ADN endommagé (cassures dans les chromosomes). Une fois qu'ils ont identifié un en raison de ce défaut, ces systèmes entravent la multiplication cellulaire et déclenchent un état qui imite la sénescence. Cependant, les télomères sont des interruptions naturelles de l'ADN qui pourraient être identifiées par ces systèmes. Normalement, ces ruptures naturelles seraient dissimulées par la création d'un complexe macromoléculaire nommé télosome. Ce complexe renferme diverses

protéines liées aux télomères (indiquées par des perles roses) et comprend une structure spécifique, la boucle de type T.

Ces structures en boucles se forment grâce à un repliement des télomères et à l'insertion d'une extension simple brin de type 3' au sein de la portion double brin des télomères, où elle s'hybride avec le brin complémentaire. Le facteur hTRF2 est crucial pour la création de ces boucles et son blocage peut provoquer la sénescence. Quand un télomère s'avère trop court, le télosome se désassemble ou modifie sa conformation, ce qui pourrait exposer le télomère aux mécanismes de contrôle de l'intégrité génomique.

Ces systèmes, une fois détectant la présence d'ADN endommagé, inhibent la multiplication cellulaire en activant le facteur p53 et en provoquant l'expression du gène codant pour p16INK4a. Des données récentes indiquent que l'activation de P53 implique la participation de la kinase ATM et de l'enzyme PARP [32].

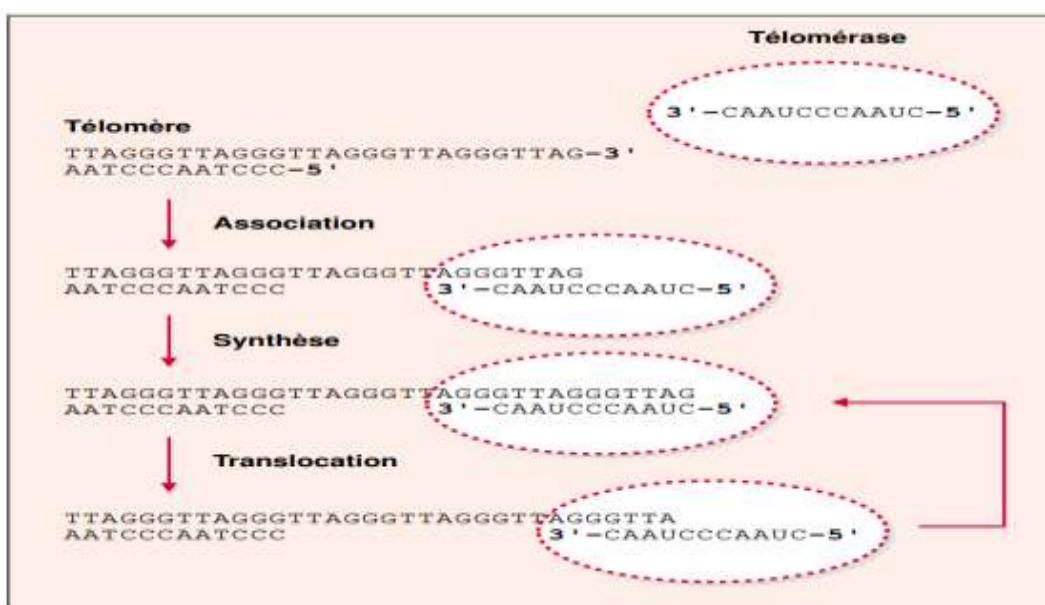


Figure 1 : Propriétés enzymatiques de la télomérase [32]

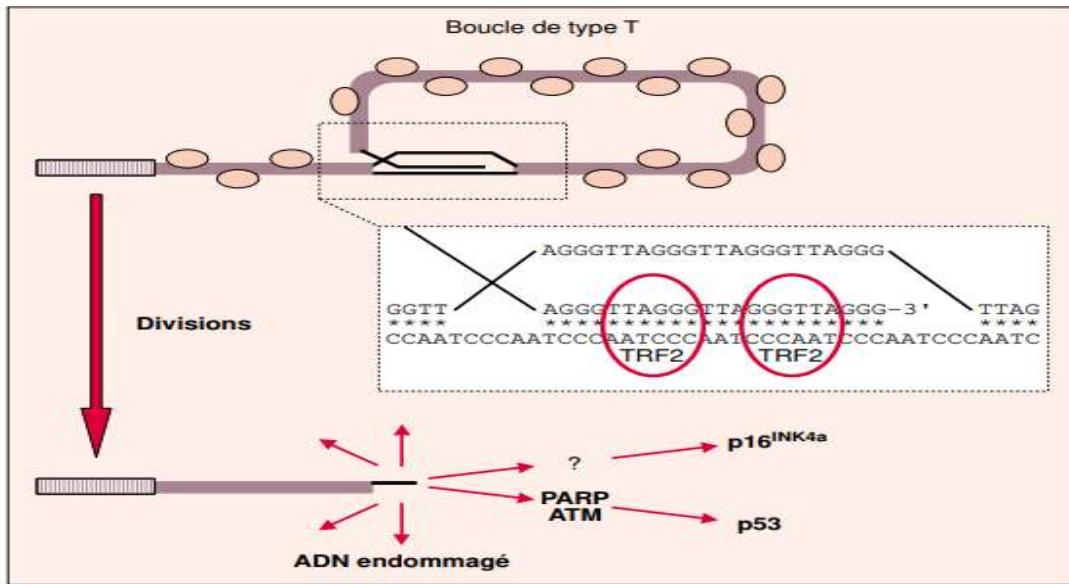


Figure 2 : Induction de la sénescence par le raccourcissement des télomères [32]

-Apport Alimentaire Non-Sain

*Détection de nutriments : la restriction calorique pour prolonger la durée de vie

En fonction des quantités apportées par l'alimentation, les voies de signalisation impliquées dans la détection des nutriments ont une influence sur le comportement, le métabolisme, la croissance, le développement et la longévité cellulaire. Par exemple, la voie de signalisation qui permet la détection du glucose a également une influence sur la longévité. En effet, des chercheurs qui ont réussi à diminuer la voie de détection du glucose ont observé une augmentation de la durée de vie chez des vers, des mouches et des souris. Cependant le paradoxe reste entier, car si une importante baisse constitutive de la détection de glucose augmente la durée de vie, lorsque cette voie de signalisation est légèrement diminuée, cela est communément assimilé à un phénotype du vieillissement.

D'autre part, dans le cadre d'un fonctionnement normal, un affaiblissement de la voie de détection de glucose est assimilé à un mécanisme de protection face aux dérèglements de l'organisme. En effet, une diminution de cette voie de détection entraîne un ralentissement du métabolisme et de la croissance cellulaire, et ainsi empêche le développement des dérèglements du système. Le dysfonctionnement des mécanismes de détection des nutriments peut alors être interprété comme étant un mécanisme de protection et de survie, qui se dégrade avec l'âge.

La détection de nutriments semble alors avoir une influence sur le vieillissement et la durée de vie. Des études nutritionnelles pourraient alors apporter, non pas des informations sur le vieillissement, mais des indications sur la longévité [33].

Une étude récente du docteur Daniel Belsky et son équipe, publiée le 22 mai 2023 dans le Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences démontre que la restriction calorique pourrait retarder les effets du vieillissement sur l'organisme. De précédentes études ont mis en avant un ralentissement du vieillissement chez les vers, les mouches et les souris [34].

L'étude récente du docteur Daniel Belsky et son équipe a été menée sur des adultes ayant effectué une réduction calorique de 25 % pendant 2 ans. Il a alors été démontré qu'il y a un ralentissement du vieillissement biologique : tous les 12 mois, l'âge biologique des participants soumis à un régime de restriction calorique se trouvait augmenté de 0,11 an, tandis que celui du groupe de contrôle l'était de 0,71 an. Il est à noter que la perte de poids n'est pas prise en compte dans les effets observés.

Ces résultats prometteurs rappellent l'importance d'une mesure de l'âge physiologique et donnent des pistes de futures thérapies contre le vieillissement. En effet, d'après les recherches de D. Belsky et son équipe : "S'il est possible de lutter contre le vieillissement biologique, il est peut-être aussi possible de prévenir, ou du moins de retarder, l'apparition des maladies liées à l'âge [35].

3. CANCER DU POUMONS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Le cancer du poumon est une affection fréquente, mais qui, à l'heure actuelle, n'est malheureusement souvent découverte qu'à un stade avancé, à un moment où les chances de guérison sont minimales. De ce fait, ce cancer figure tout en haut du classement dans les derniers chiffres de la mortalité oncologique dans le monde entier [web20].

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquents et la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Les chances de survie dépendent principalement du stade de la maladie au moment où le traitement est débuté. Plus la maladie est détectée de façon précoce, plus les chances de survie sont élevées. Comme le cancer du poumon ne provoque souvent aucun symptôme à un stade précoce, il est fréquent que la maladie soit diagnostiquée à un stade avancé, ce qui débouche sur des possibilités thérapeutiques limitées et sur un mauvais pronostic.

Pas encore de dépistage du cancer du poumon dans notre pays ; un dépistage peut être opportuniste ou systématique, mais il est toujours effectué chez des personnes ne présentant pas de symptômes. Le dépistage opportuniste sera réalisé sur proposition du médecin au patient ou à la demande de ce dernier. Le sujet sera souvent abordé dans le cadre d'une consultation pour un autre motif ; un médecin pourra par exemple proposer le dépistage du cancer du sein à une patiente quinquagénaire qui se présente pour une prise de tension. Dans le cadre du dépistage systématique ou "dépistage de population", une partie de la population est activement invitée à se soumettre à un examen particulier. Il existe déjà un dépistage oncologique systématique dans notre pays pour : le cancer du sein

Pour le cancer du poumon, il n'existe par contre pas de dépistage de population dans notre pays. Il est capital de comprendre que tout dépistage présente des avantages et des inconvénients spécifiques, qui doivent être soigneusement pesés lors de l'élaboration d'un programme de dépistage.

Plusieurs études européennes examinent actuellement la meilleure façon d'organiser un programme de dépistage du cancer du poumon au sein de la population. Elles visent notamment à étudier la stratégie optimale et la plus efficiente pour toucher et inviter les personnes candidates au dépistage, et la manière dont les programmes de sevrage tabagique peuvent être intégrée dans un programme de dépistage.

4. FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU POUMON CHEZ LE SUJET AGÉ

Un certain nombre de facteurs font grimper le risque de cancer du poumon. La principale cause de la maladie est le tabagisme actif ou passif ; d'après les estimations, il interviendrait chez 90 % des hommes et plus de 80 % des femmes atteintes d'un cancer du poumon à l'échelon mondial. [36] Parmi les autres causes, on peut citer l'exposition à des facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air, l'amiante, les radiations et les métaux lourds, ainsi que des maladies pulmonaires comme la tuberculose, l'emphysème et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (cf. Figure 1). [37].



Figure 3 : Les principaux facteurs de risque du cancer du poumon [38].

1. *Vieillissement métabolique et Mitochondries*

Avec le vieillissement de la cellule, des mitochondries subissent diverses anomalies, telles que des modifications morphologiques, une baisse de la biogenèse, une réduction des copies d'ADNmt et une augmentation des mutations de l'ADNmt, ce qui entraîne un dysfonctionnement dans la capacité de la chaîne respiratoire et la production d'ATP.

De plus, les troubles mitochondriaux sont observés dans les maladies pulmonaires liées à l'âge. Dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), plusieurs mécanismes de régulation qui supervisent la fonction mitochondriale sont perturbés au sein des cellules épithéliales pulmonaires, des fibroblastes et des macrophages [39]. Il est à noter que la FPI est un facteur de risque pour le développement du cancer, une observation faite dans diverses populations [40].

L'âge métabolique est calculé en comparant le taux métabolique de base d'un individu à la moyenne des taux métaboliques de base des personnes du même âge chronologique. Si cet âge métabolique dépasse l'âge chronologique, cela constitue un indicateur significatif d'un risque accru de syndrome métabolique et d'un vieillissement accéléré[web21].

2. Altérations métaboliques lié à l'acide méthylmalonique

Issu de l'acide malonique, l'acide méthylmalonique joue un rôle d'intermédiaire dans le processus de décomposition de l'acide propionique [41].

Normalement, cet acide n'est présent qu'en infime quantité chez les personnes en bonne santé. Physiologiquement, le propionyl-CoA se transforme en méthylmalonyl-coenzyme A (CoA) par carboxylation, puis en succinyl-CoA via une réaction qui exige la vitamine B12 comme cofacteur essentiel. Une élévation du taux d'acide méthylmalonique dans le sang est principalement reconnue comme le signe d'une carence en vitamine B12, mais elle a également été associée à plusieurs affections liées à l'âge, telles que le diabète, la démence et les maladies cardiovasculaires [42]. L'augmentation de l'acide méthylmalonique sérique chez les individus âgés pourrait s'expliquer par une diminution des apports ou des taux de vitamine B12, ou encore par un dysfonctionnement partiel de la voie métabolique concernée, qui survient au cours du vieillissement [41].

Des lignées cellulaires de cancer du poumon et du cancer du sein ont été cultivées avec des sérum provenant de jeunes donneurs (moins de 30 ans) et de personnes âgées (plus de 60 ans). Les résultats indiquent que le sérum des sujets âgés provoque des modifications morphologiques des cellules, ainsi que l'expression de marqueurs liés à la transition épithélio-mésenchymateuse, un phénomène associé à la progression des métastases. Ce sérum confère également aux cellules des capacités de migration et d'invasion, ainsi qu'une résistance à divers traitements anticancéreux. L'exposition des cellules de cancer du sein au sérum "âgé" avant leur transplantation dans des modèles animaux favorise le développement de métastases pulmonaires. Grâce à une approche métabolimique, les chercheurs ont identifié l'acide méthylmalonique, qui, lorsqu'il est ajouté seul au milieu de culture, reproduit tous les effets observés avec le sérum "âgé" [41]. Ainsi, il existe un lien entre l'accumulation d'acide méthylmalonique due au vieillissement et l'avancement des tumeurs [43].

Cette progression et la formation de métastases peuvent être attribuées, au moins en partie, à un déséquilibre métabolique global de l'organisme vieillissant (Cf figure 2).

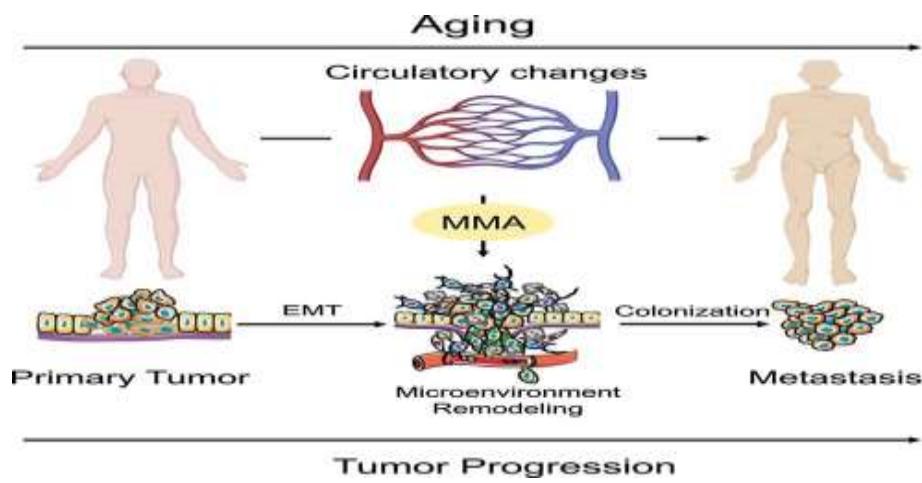


Figure 4: Progression Tumorale [42].

Le vieillissement entraîne donc une reprogrammation métabolique générale de l'organisme, ce qui favorise la progression des tumeurs. Concrètement, l'accumulation d'acide méthylmalonique (MMA) dans le sang avec l'âge induit des modifications génétiques (une reprogrammation transcriptionnelle) qui rendent les cellules plus agressives, accélérant ainsi la progression tumorale et la formation de métastases [42].

L'analyse par GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) a révélé que l'acide méthylmalonique (MMA) régule un ensemble varié de programmes génétiques. Ces programmes sont impliqués dans les processus décisifs du destin cellulaire, mais aussi dans l'expression de gènes et de facteurs qui favorisent la réorganisation de la matrice extracellulaire, la production de cytokines immunosuppressives, ainsi que de ligands qui facilitent la communication intercellulaire [44]. Plus précisément, le MMA s'appuie sur l'activation de la signalisation TGF β de manière autocrine pour induire le gène SOX4, et par conséquent la reprogrammation transcriptionnelle nécessaire à la plasticité cellulaire qui soutient la progression tumorale [44].

3. L'acide méthylmalonique et la Voie TGF bêta

Pour expliquer les mécanismes d'action de l'acide méthylmalonique, des chercheurs ont procédé à une analyse du transcriptome (l'ensemble des gènes actifs) de cellules tumorales exposées à ce composé. Parmi les gènes activés, plusieurs codent pour des facteurs de transcription, notamment SOX4. Ce dernier était déjà connu pour être associé à un mauvais pronostic dans divers cancers, car il favorise la progression tumorale et la formation de métastases. Par la suite, les chercheurs ont utilisé une technique d'interférence ARN pour bloquer l'expression de SOX4. Dans ces conditions, l'acide méthylmalonique n'a eu aucun effet

: les cellules n'ont plus acquis les marqueurs de la transition épithélio-mésenchymateuse (un processus clé pour l'invasion et la migration des cellules cancéreuses), ni leurs propriétés invasives ou migratoires. Une observation similaire a été faite lors d'expériences chez l'animal : des cellules de cancer du sein dépourvues de SOX4 et traitées avec l'acide méthylmalonique ont perdu leur capacité à induire des métastases pulmonaires [41]. Une analyse impartiale des profils transcriptionnels a permis de révéler qu'au niveau moléculaire, l'élévation de l'acide méthylmalonique dans la circulation sanguine stimulait la production du ligand du facteur de croissance transformant bêta (TGF β), favorisant ainsi la progression tumorale. Les chercheurs ont ensuite établi que cette activation autocrine de la voie de signalisation du TGF β , induite par l'acide méthylmalonique, entraînait l'expression du facteur de transcription SRY-BOX Transcription Factor 4 (SOX4). Ce dernier jouait alors un rôle clé dans le remodelage transcriptionnel, rendant les cellules plus agressives et nécessaire à l'avancement de la tumeur et à la formation de métastases [43]. Donc, le lien entre l'acide méthylmalonique et la voie de signalisation TGF- β -SOX4 a été clairement démontré : les effets de ce métabolite disparaissent lorsque la voie du TGF- β est bloquée [41].

4. TGF- β 1 dans la pathogénèse de la fibrose pulmonaire

Dans le processus de fibrogénèse pulmonaire, la cytokine TGF- β joue un rôle crucial pour maintenir l'équilibre (homéostasie) entre les cellules immunitaires, épithéliales et mésenchymateuses. Cependant, les perturbations des voies homéostatiques régulées par le TGF- β , survenant en réponse à une agression chronique répétée, sont en partie responsables des remodelages bronchiques et parenchymateux observés dans des affections comme l'asthme chronique, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la fibrose pulmonaire [45].

La fumée de cigarette est une source importante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cela pourrait entraîner l'oxydation directe du LAP (peptide d'activation du TGF- β latent), menant ainsi à l'activation du TGF- β latent déjà présent dans les voies respiratoires (épithélium bronchique). La fumée de cigarette peut activer le TGF- β 1 de manière indirecte. Elle y parvient en attirant des neutrophiles et des macrophages, qui sont eux-mêmes de grandes sources de ROS. Les chercheurs ont démontré que le TGF- β 1 induisait un remodelage de la paroi trachéale de rats exposés à la fumée de cigarette. Pour eux, non seulement la fumée de cigarette entraînait une libération de TGF- β 1 actif, mais aussi provoquait une production accrue de TGF- β 1 susceptible de créer une boucle de rétroaction positive dans laquelle l'exposition continue à la fumée de cigarette conduirait à augmenter la production de TGF [45].

5. Transition epithélio mésenchymateuse

La Transition Épithélio-Mésenchymateuse (TEM) est un mécanisme biologique fondamental qui se produit durant le développement embryonnaire. Elle permet à des cellules épithéliales organisées de se transformer en cellules mésenchymateuses, caractérisées par une plus grande mobilité. Ce processus est dynamique et peut être inversé ; le retour à l'état épithelial est appelé Transition Mésenchymo-Épithéliale (TME). Au cours de la TEM, les cellules perdent leur structure polarisée et leur capacité à adhérer fortement entre elles, notamment en réduisant l'expression des cadhérines épithéliales. Simultanément, elles développent de nouvelles capacités d'adhésion à la matrice extracellulaire grâce à la production d'un ensemble différent d'intégrines. Ce phénomène morphogénique essentiel est régulé par l'environnement cellulaire et implique l'activation de diverses voies de signalisation internes à la cellule, comme celle du TGF β . Durant le développement des cancers, une réactivation anormale de la TEM est observée. Ce processus génère des phénotypes cellulaires instables et est considéré comme un moteur majeur des premiers stades de l'invasion tumorale, facilitant ainsi l'entrée des cellules malignes dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques (intravasation) [46]. Parmi les différentes catégories fonctionnelles de TEM (Transition Épithélio-Mésenchymateuse), le type III décrit l'acquisition d'un phénotype migrant par des cellules épithéliales malignes, ce qui est directement lié à l'invasion tumorale et aux métastases. Bien que la TEM soit un processus physiologique et souvent réversible, elle se manifeste également en réponse à des blessures, lors de la carcinogenèse (développement du cancer) et dans la fibrose pulmonaire [47]. La Transition Épithélio-Mésenchymateuse (TEM) joue un rôle crucial dans le développement de la fibrose rénale et pulmonaire. En effet, elle pourrait provoquer un remodelage des bronches pulmonaires et se caractérise par une diminution des protéines jonctionnelles et des marqueurs épithéliaux, au profit de ceux spécifiques aux fibroblastes/myofibroblastes. Par ailleurs, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est un facteur de risque reconnu pour le cancer du poumon [48].

6. Relation entre la voie TGF bêta et la TEM dans les pathologies pulmonaires

Le TGF- β est l'un des facteurs de croissance les plus étudiés et impliqués dans la TEM (Transition Épithélio-Mésenchymateuse). Il agit directement en supprimant les gènes épithéliaux et en activant l'expression de gènes mésenchymateux via les SMAD [Les SMADs sont des protéines impliquées dans la voie de signalisation du TGF- β , un facteur de croissance qui joue un rôle crucial dans le développement, la différenciation et la réparation tissulaire. La

voie TGF- β /SMAD est impliquée dans divers processus physiologiques et pathologiques, notamment la régulation de la croissance cellulaire, l'apoptose, la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et le cancer. Les SMAD sont des protéines régulatrices intracellulaires qui peuvent être classées en SMAD régulés par récepteur (R-SMAD), SMAD à médiateur commun (Co-SMAD) ou SMAD inhibiteurs (I-SMAD). Le nom "Smad" est dérivé de deux protéines: MAD (Mothers Against decapentaplegic) de la drosophile et SMA (small worm phenotype) de *Caenorhabditis elegans*.), ou indirectement en stimulant l'expression de plusieurs facteurs de transcription].

De plus, le TGF- β participe au recrutement, à l'activation et à la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, à la production de matrice extracellulaire, et à l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules épithéliales. Par conséquent, une TEM anormale peut être directement déclenchée par des mécanismes liés au vieillissement. Cela inclut des lésions des seules cellules épithéliales alvéolaires, une réponse protéique mal repliée, une surexpression du TGF- β , et l'apoptose prématuree des cellules épithéliales alvéolaires de type II (qui sont des cellules progénitrices facultatives dans le poumon sain) [47].

7. Médiateurs Inflammatoires

De nombreuses observations suggèrent que des pathologies liées à l'âge, pourtant distinctes en apparence, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2, partagent un contexte inflammatoire commun. Des études épidémiologiques ont d'ailleurs mis en évidence un lien entre des niveaux élevés de médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine (IL)-6 ou la protéine C-réactive (CRP) et diverses affections liées à l'âge. En effet, le phénomène d'"inflammaging" (inflammation liée au vieillissement) se caractérise par l'établissement d'un état pro-inflammatoire généralisé dans l'organisme. Cela se traduit par une augmentation des interleukines circulantes, notamment l'IL-6, l'IL-1 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , ainsi que des marqueurs inflammatoires comme la CRP. Ce processus est le résultat de l'activation de réseaux de signalisation clés de l'inflammation, tels que ceux régulés par le facteur de transcription Nuclear Factor (NF)-kB. Il est également entretenu par une variété de stimuli inflammatoires, comme les cellules sénescentes, la méta-inflammation, le microbiote intestinal et l'alimentation[49]. Le phénomène d'« inflammaging », qui est fonction de l'âge, désigne un ensemble de réponses inflammatoires chroniques, majoritairement induites par le stress oxydatif [50]. L'inflammation est certes un processus bénéfique, mais avec l'âge, la capacité de l'organisme à gérer les agressions (antigéniques, chimiques, physiques,

nutritionnelles) diminue. Elle devient alors chronique et de faible intensité, ce qui entraîne un dysfonctionnement et une dégénérescence des tissus, et peut finalement conduire au développement d'un cancer [49]. Ce processus est étroitement associé à des mécanismes cellulaires qui entraînent un vieillissement accéléré par de multiples voies.

✓ *Les cellules sénescentes et SASP* (Senescence-Associated Secretory Phenotype).

Les cellules sénescentes sont des cellules qui ont cessé de se diviser de manière irréversible. Ces cellules s'accumulent dans différents tissus chez les personnes âgées. Dans leur état de stagnation, elles développent un phénotype de sécrétion connu sous le nom de SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype). Ce SASP implique la sécrétion de divers facteurs, notamment des cytokines pro-inflammatoires, des métalloprotéases et d'autres molécules qui peuvent modifier le micro-environnement tissulaire. Leur accumulation contribue au développement d'un phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP). Quand elles atteignent cette phase, ces cellules libèrent de nombreuses molécules pro-inflammatoires, ce qui intensifie l'inflammation locale et systémique.

✓ *Dommages mitochondriaux*

Les cellules sénescentes sont souvent affectées par un dysfonctionnement mitochondrial, ce qui entraîne une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS, à leur tour, causent des dommages supplémentaires, alimentant ainsi une spirale de déclin cellulaire [50].

✓ *Réarrangement du gène ROS (Reactive Oxygen Species) et cancer bronchique non à petites cellules*

Ce gène est à l'origine d'une protéine clé dans la signalisation cellulaire et la croissance. Cette protéine est une tyrosine-protéine kinase et fonctionne comme un proto-oncogène, ce qui signifie qu'elle a le potentiel de devenir un gène favorisant le cancer.

Des réarrangements de ce proto-oncogène ROS1 ont d'abord été découverts dans le glioblastome et le cholangiocarcinome. Ces réarrangements impliquent des fusions avec d'autres gènes, tels que CD74, SLC34A2 et SDC4. Lorsqu'une telle fusion se produit, le proto-oncogène se transforme en un oncogène, contribuant ainsi au développement tumoral. Bien que ROS1 soit presque indétectable dans les poumons sains, cette transformation a été très étudiée dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Ces réarrangements sont rares,

touchant moins de 5 % des CPNPC. Un CPNPC qui présente cette mutation est alors qualifié de ROS1 positif (ROS1+) [web22].

✓ *L'interleukine (IL)-1 α et le cancer bronchique*

Dans une étude scientifique, des chercheurs ont mis en évidence que l'interleukine (IL)-1 α est un facteur clé de rétroaction positive dans le processus d'"inflammaging" (inflammation liée au vieillissement). Ils ont découvert que la diminution de la régulation du gène DNMT3A, associée au vieillissement, entraîne une production accrue d'IL-1 α dans les cellules myéloïdes des poumons. Ce phénomène déclenche ensuite une myélopoïèse d'urgence dans la moelle osseuse, ce qui amplifie l'immunosuppression intratumorale médiée par les cellules myéloïdes, favorisant ainsi la progression des tumeurs chez les souris âgées [51]. La capacité du système immunitaire à combattre les tumeurs diminue avec l'âge, mais des études ont montré qu'en reconstituant un système immunitaire "jeune" chez des souris âgées, leur réponse antitumorale s'améliore et la progression du cancer du poumon est ralentie.

Le vieillissement du système hématopoïétique (qui produit les cellules sanguines) favorise une myélopoïèse d'urgence chez les souris âgées, entraînant une accumulation anormale de progéniteurs myéloïdes (cellules immunitaires immatures) dans les tumeurs pulmonaires. Ces cellules myéloïdes, infiltrant la tumeur chez les souris âgées, produisent de l'interleukine (IL)-1 α . Cette IL-1 α agit comme un moteur, amplifiant la réponse myélopoïétique et favorisant ainsi l'immunosuppression (affaiblissement du système immunitaire) au sein de la tumeur.

En bloquant cet axe avec un anticorps anti-IL-1 α ou avec l'anakinra (un antagoniste du récepteur de l'IL-1), dès le début de la formation de la tumeur, les chercheurs ont non seulement ralenti la croissance tumorale, mais aussi normalisé la production de cellules myéloïdes. Il a été découvert que la propension accrue des macrophages dérivés de monocytes âgés (mo-macs) à produire plus d'IL-1 est due à un déclin de l'ADN méthyltransférase 3A (DNMT3A) lié à l'âge. Des mutations de perte de fonction de DNMT3A sont généralement associées à l'hématopoïèse clonale. En transposant ces découvertes à l'être humain, il a été observé que l'hématopoïèse d'urgence s'intensifie avec l'âge et l'avancement du cancer. Les progéniteurs hématopoïétiques circulants des patients âgés montrent une régulation négative de DNMT3A, et les monocytes de ces patients produisaient davantage d'IL-1. De plus, l'analyse de lésions cancéreuses pulmonaires humaines a révélé que l'abondance de mo-macs exprimant l'IL-1 α est corrélée au vieillissement, à une survie réduite et à la récidive du cancer [52].

✓ *Sénescence cellulaire associée aux pathologies pulmonaires*

La sénescence cellulaire pourrait être un facteur commun aux diverses comorbidités liées à l'âge, en particulier certaines maladies pulmonaires chroniques comme la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) ou la fibrose pulmonaire idiopathique. Chez les patients atteints de BPCO, on a d'ailleurs observé une sénescence accélérée dans plusieurs types de cellules, notamment les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses, les cellules alvéolaires de type II, les cellules endothéliales et les lymphocytes du sang périphérique. Ces cellules sénescantes contribueraient à la progression des lésions bronchiques dans la BPCO par deux mécanismes principaux :

- L'accélération de la sénescence des cellules de Clara (cellules sécrétoires présentes dans l'épithélium bronchiolaire du poumon des mammifères) [53] pourrait favoriser une inflammation excessive par l'activation de la voie MAPK p38, ou provoquer un remodelage de la matrice extracellulaire via une augmentation de la sécrétion de métalloprotéases.
- Des études *in vitro* ont montré que l'exposition de fibroblastes pulmonaires humains à la fumée de cigarette déclenche un phénotype sénescent. Ce phénomène s'accompagne de l'activation des deux voies de signalisation p53 et p16, et ce, sans que les télomères ne raccourcissent [45].

✓ *Régulation de la télomérase dans les cancers bronchiques*

Le rôle de la télomérase a également été impliquée dans l'activation des gènes Wnt, connus pour leur implication dans divers cancers. Il existe deux catégories de modulateurs de la télomérase : les activateurs, comme le TA-65, qui en stimulant la télomérase pourraient potentiellement ralentir le processus de vieillissement. À l'opposé, les inhibiteurs de la télomérase, tel l'Imetelstat, sont capables de freiner la prolifération incontrôlée des lignées tumorales [45].

✓ *L'action du TA-65 sur l'activation de la télomérase et l'allongement des télomères*

Des études sur les Effets du TA-65 chez des fibroblastes embryonnaires de souris présentant une haplo-insuffisance et chez des souris âgées, et des observations ont montré une réduction des dommages à l'ADN et une régulation de la proportion des leucocytes circulants. Une autre étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée sur 117 sujets

sains âgés de 53 à 87 ans et séropositifs au cytomégalovirus, a démontré que le TA-65 était capable d'allonger les télomères [45].

L'implication de la télomérase dans le développement de la fibrose pulmonaire s'avère multiple :

- Au niveau moléculaire et cellulaire : une carence ou une inhibition de la télomérase augmente la production d' α -SMA, ce qui témoigne d'une transformation des cellules en myofibroblastes.

Au niveau de la maladie : les mutations des gènes de la télomérase, hTERT ou hTR, associées à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), ont clairement démontré un lien de cause à effet entre une faible activité de la télomérase et l'apparition de cette fibrose pulmonaire chez l'homme. Des études complémentaires sur des souris génétiquement modifiées pour être déficientes en télomérase ont confirmé que la télomérase est nécessaire à l'induction de la fibrose pulmonaire par la bléomycine [45].

Sur le plan expérimental, l'activation de l'activité de la télomérase par le TA-65 parvient à prévenir partiellement le remodelage des bronchioles chez des souris exposées à la fumée de cigarette [45]. Une baisse de l'activité de la télomérase et/ou la présence de télomères courts ont été associées à plusieurs maladies liées au vieillissement prématûr, telles que la BPCO ou la fibrose pulmonaire.

✓ *Les mutations hTERT et hTR*

Sont considérées comme des facteurs contribuant au dysfonctionnement de la télomérase et, par conséquent, au développement et à la progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). En effet, ces mutations ont été identifiées dans plus de 15 % des cas de FPI familiale et environ 3 % des cas sporadiques. La majorité des patients atteints de FPI présentaient des mutations hétérozygotes (sur une seule copie du gène) de l'un de ces gènes. De plus, les individus affectés par la FPI conservent environ 50 % de l'activité télomérase, ce qui est insuffisant pour maintenir une longueur adéquate des télomères. Ainsi, il a été démontré que les patients atteints de FPI porteurs de mutations de la télomérase avaient des télomères plus courts que les autres membres de leur famille du même âge et sans mutation. Cela suggère fortement que la déficience en télomérase pourrait être la cause sous-jacente du phénotype observé dans la FPI [45].

Il a été démontré que les mutations de la télomérase représentent un facteur de risque d'emphysème sévère chez les fumeurs. Des chercheurs ont rapporté 3 cas de mutations de la

télomérase sur 292 fumeurs souffrant d'emphysème sévère, ce qui correspond à une prévalence d'environ 1%. De plus, d'autres études ont également fait état de cas de syndrome de fibrose pulmonaire et d'emphysème combinés au sein d'une même famille : un cas porteur d'une mutation de hTERT et deux sœurs porteuses d'une mutation de hTR, toutes avec des antécédents de tabagisme [45].

8. Altérations épigénétique et cancer bronchique

Depuis une dizaine d'années, de plus en plus de preuves confirment que des aberrations de méthylation des promoteurs sont un mécanisme fondamental de l'expression anormale des gènes dans les tumeurs. Des données récentes suggèrent même que ces altérations épigénétiques apparaissent très tôt dans le développement du cancer bronchique.

- *Méthylation et Gènes Suppresseurs de Tumeurs*

L'événement le plus souvent observé est l'hyperméthylation anormale des îlots CpG situés dans le promoteur des gènes suppresseurs de tumeurs. Cela représente une manière supplémentaire de "désactiver" ces gènes dans les cellules cancéreuses. De plus, des études récentes indiquent que la méthylation du gène p16INK4 dans les cancers bronchiques est directement ou indirectement provoquée par les carcinogènes du tabac. Ceci ouvre la possibilité que la méthylation des îlots CpG induite par ces composés soit spécifique à certains gènes et tissus. À ce jour, l'hyperméthylation du promoteur de gènes comme APC, CDH13, FHIT, p16INK4, RAR-B, ou RASSF1A a été rapportée dans plus de 30 % des tumeurs bronchiques [54].

5. LES PRINCIPAUX MARQUEURS IMPLIQUÉS DANS LES CANCERS PULMONAIRE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

5.1. Marqueurs sériques

Les principaux marqueurs sériques utilisés dans les cancers du poumon chez les personnes âgées incluent entre autres : la Cyfra 21-1, la NSE, l'ACE et la chromogranine A. La Cyfra 21-1 et la NSE sont particulièrement utiles pour différencier les cancers bronchiques non à petites cellules (CBPNPC) et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPPC), respectivement.

✓ **Cyfra 21-1**

L'abréviation "Cyfra 21-1" se réfère à un fragment de la cytokératine 19 (CYFRA pour Cytokeratine FRAgment). Ce fragment, détectable dans le sérum, est utilisé pour surveiller l'évolution de certaines tumeurs, notamment celles des poumons (carcinome épidermoïde). Ce marqueur est principalement utilisé pour le suivi des CBPNPC et sa concentration est souvent corrélée avec le stade tumoral et le type histologique [55].

✓ **NSE (Enolase neurospécifique) :**

Ce marqueur est spécifique des cancers bronchiques à petites cellules (CBPPC) et est utilisé pour le diagnostic différentiel avec les CBPNPC, l'évaluation pronostique et le suivi thérapeutique [55].

✓ **ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) :**

L'ACE est un marqueur plus général, mais il peut être utile dans certains cas de cancers bronchiques, en particulier en combinaison avec d'autres marqueurs [55].

✓ **Chromogranine A :**

Ce marqueur est parfois utilisé en complément de la NSE pour le diagnostic et le suivi des CBPPC [55].

✓ **L'hypercalcémie**

L'hypercalcémie affecte entre 10 % à 30 % des patients atteints d'un cancer [56]. En effet, certaines cellules cancéreuses, notamment celles du rein, du poumon ou de l'ovaire, sont capables de produire en grande quantité une protéine. Cette protéine agit de manière similaire à la parathormone, en augmentant la concentration de calcium dans le sang. Ce phénomène, désigné sous le nom d'hypercalcémie humorale de malignité, est classé comme un syndrome paranéoplasique. Par ailleurs, du calcium peut aussi être libéré dans la circulation sanguine lorsque le cancer se propage aux os (métastases) et y détruit les cellules osseuses. Cette destruction osseuse est le plus souvent observée dans les cas de cancer de la prostate, du sein ou du poumon [web23].

L'hypercalcémie peut être causée par la production locale de cytokines qui activent les ostéoclastes (cellules qui dégradent l'os), ou de prostaglandines qui stimulent ces mêmes ostéoclastes pour qu'ils résorbent l'os. Elle peut aussi résulter d'une résorption osseuse directe par les cellules tumorales elles-mêmes [web24].

✓ Albumine

Aux stades avancés du cancer, on observe fréquemment une diminution significative des taux d'albumine dans le sang. Cette baisse est attribuable à la malnutrition et à l'effet suppresseur de certaines cytokines et chimiokines, comme la CRP et l'IL-6, sur la fonction hépatique. Par conséquent, les niveaux d'albumine représentent un biomarqueur pertinent qui peut refléter simultanément l'état nutritionnel et l'état inflammatoire des patients atteints de cancer. Des taux d'albumine plus bas sont souvent le signe d'un stade de cancer plus avancé et d'un pronostic plus sombre. Ces données mettent en lumière l'importance de l'albumine comme biomarqueur pronostique chez les patients âgés atteints de cancer, sa pertinence surpassant celle d'autres marqueurs potentiels liés à la fonction hépatique. L'indice de performance ECOG (IP) et le taux d'albumine au moment du diagnostic se sont révélés être les facteurs prédictifs les plus significatifs de la survie globale (SG) chez les patients sous chimiothérapie. Les résultats ont montré que les patients ayant un IP favorable et un taux d'albumine élevé bénéficiaient d'une survie prolongée, même lorsqu'ils recevaient une chimiothérapie pour un cancer du poumon. Il a même été constaté que les patients de 81 ans et plus semblaient avoir une survie globale plus longue dans le groupe traité par chimiothérapie que dans le groupe sans chimiothérapie [57].

✓ Autres marqueurs potentiels

Selon les données récentes de la recherche d'autres marqueurs sériques sont en cours d'étude, notamment des biomarqueurs liés aux mutations génétiques spécifiques du cancer du poumon, tels que PD-L1, EGFR, ALK et ROS1. Importante considération pour les personnes âgées :

-Le risque de cancer du poumon augmente avec l'âge (comme citer précédemment), et les personnes âgées sont plus susceptibles de développer des cancers bronchiques, notamment les CBPNPC.

-Les marqueurs sériques peuvent être utiles pour le diagnostic et le suivi des cancers pulmonaires chez les personnes âgées, mais leur utilisation doit être adaptée en fonction des spécificités de chaque cas.

Il est important de noter que les marqueurs sériques ne sont pas toujours spécifiques aux cancers du poumon et peuvent être élevés dans d'autres conditions médicales. Le dépistage précoce du cancer du poumon, notamment chez les fumeurs ou les personnes à risque élevé, est crucial pour améliorer le pronostic [58].

5.2.Biomarqueurs

✓ MicroARN

Les molécules de microARN jouent un rôle crucial dans le diagnostic précoce et le suivi des patients âgés souffrant de cancer du poumon. Elles peuvent améliorer le pronostic et aider à estimer la réponse au traitement. Les microARN (miARN) sont de petites séquences d'ARN non codantes, allant de 18 à 25 nucléotides, qui régulent l'expression des gènes. En tant que régulateurs négatifs, ils peuvent dégrader ou inhiber la traduction des ARNm, influençant ainsi divers processus cellulaires tels que la croissance, l'apoptose et même l'évolution tumorale. Excrétées dans la circulation sanguine, ces molécules sont modifiées par les cellules néoplasiques, ce qui permet leur récupération à partir de biopsies liquides. Bien que ces dernières soient faciles à réaliser et reproductibles, la détection des miARN peut présenter des défis [57].

✓ ADN tumoral circulant

Dans une étude portant sur des patients atteints d'un cancer du poumon de stades I à III traités par radiothérapie ou chimio-radiothérapie, il a été observé que 94 % de ceux qui présentaient de l'ADN tumoral circulant (ADNct) dans leur sang après le traitement ont subi des récidives ultérieures. Une autre étude, menée sur des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), a collecté des échantillons de plasma pour le séquençage de l'ADNct avant, pendant et après le traitement. Les résultats ont montré que les patients chez qui de l'ADNct était détecté dans un échantillon de sang prélevé entre 2 semaines et 4 mois après la fin du traitement ont connu une récidive de leur tumeur primaire et une survie globale plus courte [57].

✓ Les lamines

Les lamines sont des filaments intermédiaires de type V que l'on trouve dans le noyau des cellules. Elles se divisent en deux catégories : les lamines de type A et de type B. Elles sont essentielles à l'organisation morphologique et fonctionnelle du noyau cellulaire [59]. Un des syndromes de vieillissement prématûr les plus sévères est la Progeria. La mutation responsable de cette maladie, située dans le gène de la lamine A, a été découverte en 2003. Cette avancée a permis d'établir un lien clair entre les lamines, une altération de l'enveloppe nucléaire et le processus de vieillissement. En effet, les cellules qui manquent de lamine A ou qui expriment la progérine (la protéine mutée) montrent des anomalies dans la localisation et la mobilité des télomères. Elles présentent également des dommages et un raccourcissement de ces télomères [7]. Dans une étude, il a été constaté que les niveaux des lamines A et C étaient inférieurs de

plus de 80% dans les lignées cellulaires de cancer bronchique à petites cellules (CBPC) par rapport à celles de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ces résultats ont été obtenus grâce à des techniques comme le Northern blot et le Western blot. De plus, après avoir introduit l'oncogène v-ras dans une lignée cellulaire de CBPC (ce qui modifie le phénotype des cellules de CBPC en CBNPC), une augmentation de plus de 10 fois des niveaux de lamines A et C, accompagnée de quantités plus élevées de leurs ARNm, a été observée. Les chercheurs ont également mis en évidence que les lamines de type B étaient exprimées dans toutes les lignées cellulaires, qu'il s'agisse de CBPC ou de CBNPC [59].

À l’Institut Curie, une nouvelle étude expérimentale a été menée en utilisant un modèle où les cellules du système immunitaire sont déficientes en lamine A/C. Les chercheurs se sont concentrés sur une population spécifique de macrophages pulmonaires, les macrophages alvéolaires, dont la survie dépend fortement de la lamine A/C. Ces macrophages jouent un rôle essentiel dans la surveillance constante des poumons et représentent une porte d’entrée majeure pour de nombreux agents pathogènes. L’étude a révélé qu’en l’absence de lamine A/C, les macrophages alvéolaires subissent de graves fractures de leur noyau et des dommages à leur ADN. Cela entraîne une diminution drastique de leur nombre dans les poumons. De plus, les macrophages alvéolaires qui survivent présentent de nombreuses caractéristiques similaires à celles des macrophages alvéolaires vieillissants et accumulent des marqueurs typiques du vieillissement [web25]. La perte de lamine A/C apparaîtrait donc comme un mécanisme clé du vieillissement des macrophages alvéolaires. Cela en ferait un modèle d’étude privilégié pour mieux comprendre le développement des cancers du poumon chez les personnes âgées [web26].

✓ **Âge de méthylation de l’ADN du sang (âge chronologique)**

L’horloge épigénétique, basée sur les niveaux de méthylation de l’ADN, permet d’évaluer l’âge biologique des cellules, tissus et organes humains. Le lien entre le cancer du poumon et l’âge s’explique en partie par l’accumulation progressive de dommages non réparés, dus à l’exposition à des agents cancérigènes (comme ceux présents dans la fumée de cigarette), combinée au déclin de la fonction immunitaire et à l’augmentation de la sénescence cellulaire liée au vieillissement. Cependant, la vitesse de ces changements liés à l’âge varie grandement d’un individu à l’autre. Cela suggère que l’âge chronologique seul ne reflète pas toujours précisément les processus de vieillissement biologique qui influencent la susceptibilité au cancer du poumon. Étant donné que le tabagisme est un facteur qui accélère le vieillissement et

qu'il existe un lien fort entre le cancer du poumon et le vieillissement, une mesure épigénétique de l'accélération du vieillissement pourrait aider à identifier les individus les plus à risque de développer cette maladie [57].

✓ Les mutations génétiques

- *Mutations de l'EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique)*

Le gène EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), situé sur le chromosome 7, code pour une protéine membranaire appartenant à la famille des récepteurs tyrosine kinases ErbB, qui comprend également HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4). L'EGFR intervient dans les processus de différenciation et de prolifération cellulaire. Il est activé par la fixation de divers ligands, tels que le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance transformant α (TGF- α), l'amphiréguline (AREG), l'épigène, la β -celluline, l'HB-EGF (EGF liant l'héparine) et l'épiréguline. Cette liaison déclenche sa dimérisation, suivie de l'autophosphorylation de son domaine intracellulaire, activant ainsi les voies de signalisation en aval. L'activation du récepteur EGFR initie une cascade de signalisations intracellulaires impliquées dans la régulation de la prolifération des cellules tumorales, leur capacité d'invasion tant locale que métastatique, leur résistance à l'apoptose, ainsi que dans la promotion de la néo-angiogenèse. Cette activation, consécutive à la liaison d'un ligand à l'EGFR, entraîne l'activation de deux voies majeures de signalisation cellulaire : la voie RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT.

Les mutations du gène EGFR, de nature somatique, ont été principalement identifiées dans le domaine tyrosine kinase chez les patients atteints de cancer du poumon. Ces altérations génétiques se manifestent soit par de petites délétions in-frame, soit par des substitutions d'acides aminés, généralement localisées autour de la poche de liaison à l'ATP de ce domaine fonctionnel [60].

- *Mutation du gène KRAS*

Les mutations du gène KRAS sont retrouvées dans 20 à 40 % des cancers du poumon. Il existe plusieurs variantes, mais dans le cas spécifique du cancer pulmonaire, les plus fréquentes sont les mutations KRAS G12C, G12D et G12V, représentant respectivement 33,6 %, 23,9 % et 22,1 % de l'ensemble des altérations de ce gène [web27].

Le gène KRAS code pour une protéine de signalisation, appelée K-Ras, qui joue un rôle clé dans la régulation de la division, de la maturation et du fonctionnement cellulaire. Une altération de cette protéine peut entraîner un développement cancéreux. Environ 15 à 20 % des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire présentent une mutation du gène KRAS, souvent associée à des mutations du gène EGFR. Ces mutations sont principalement détectées dans la tumeur primitive, et plus rarement dans les métastases [web28].

Dans les différents cancers, les mutations du gène KRAS affectent principalement les codons 12 et 13, ce qui entraîne une diminution marquée de son activité GTPase. En conséquence, la protéine mutée demeure sous sa forme KRAS-GTP activée de manière constitutive, favorisant la signalisation oncogénique.

Sur le plan thérapeutique, il est généralement plus aisé de concevoir des inhibiteurs ciblant une activité enzymatique que de restaurer une fonction perdue, comme celle de la GTPase. Ainsi, des stratégies indirectes visant les régulateurs ou les effecteurs en aval de KRAS font l'objet de nombreuses recherches.

La mutation du gène KRAS entraîne une altération du site de liaison au GTP sur la protéine p21-Ras, réduisant ainsi son activité GTPasique et sa capacité à interagir avec les protéines activatrices de la GTPase. En conséquence, la forme mutée de p21-Ras reste constamment liée au GTP, ce qui induit une activation persistante des voies de signalisation. Cela se traduit par une stimulation continue des signaux liés à la prolifération cellulaire, à la migration, à l'invasion tumorale et à l'angiogenèse, indépendamment de la présence d'un facteur de croissance ou pro-angiogénique [61].

- Mutation du gène BRAF

Le gène BRAF a été localisé sur le chromosome 7 (7q34) et couvre environ 190 kb et code pour la protéine intracellulaire B-Raf, un acteur clé dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire par le biais de la voie de signalisation des MAP kinases. Des mutations de BRAF sont observées dans divers types de cancers, notamment le mélanome, le cancer de la thyroïde, le cancer colorectal, et plus rarement dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), avec une fréquence estimée entre 1 et 4 %. En pratique clinique, ces mutations sont classées en deux grands groupes, dont l'un concerne particulièrement celles touchant le résidu valine en position 600 de l'exon 15. Dans le cancer du poumon, des mutations de BRAF sont retrouvées dans environ 2 à 4 % des cas [62].

Des mutations BRAF autres que V600, appelées mutations non-V600, peuvent également survenir, notamment dans les exons 11 et 15 . Comparativement à d'autres altérations oncogéniques, les mutations BRAF sont plus fréquemment observées chez les fumeurs actuels ou anciens. Elles sont aussi moins souvent exclusives sur le plan moléculaire et sont souvent associées à une expression plus élevée de PD-L1, ce qui pourrait expliquer une meilleure réponse à l'immunothérapie . Cependant, le rôle pronostique précis de la mutation BRAF V600E dans le cancer du poumon reste incertain [63]. Il code pour la protéine B-Raf est une protéine kinase sérine/thréonine qui active la voie de signalisation MAP kinase/ERK [64].

BRAF possède trois domaines hautement conservés : CR1, CR2 et CR3. Les domaines CR1 et CR2, situés à l'extrémité N-terminale de la protéine, jouent un rôle régulateur. Le domaine CR1 comprend le domaine de liaison à RAS (RBD), qui interagit avec la protéine RAS, ainsi qu'un domaine riche en cystéine (CRD) capable de lier deux ions zinc. Le domaine CR2, quant à lui, est riche en résidus sérine/thréonine et contient un site de liaison pour la protéine 14-3-3. Enfin, CR3 correspond au domaine kinase, localisé à l'extrémité C-terminale, dont l'activité est régulée par phosphorylation. Ce domaine kinase se compose de deux parties : un petit lobe N-terminal et un grand lobe C-terminal [65].

- Réarrangement du ALK (Kinase du lymphome anaplasique)

Le gène ALK, localisé sur le chromosome 2 (région 2p23.2-p23.1), code un transcrit d'ARN d'environ 6267 kb réparti sur 29 exons. La protéine résultante est constituée de 1602 acides aminés et comporte plusieurs domaines extracellulaires caractéristiques : deux domaines de type méprine, un domaine de la protéine A5, des régions MAM (protéine-tyrosine phosphatase mu), ainsi qu'un domaine de type récepteur des lipoprotéines de basse densité de classe A (LDLa). Ce gène fait partie de la sous-famille des récepteurs de l'insuline. La structure de la protéine inclut un domaine extracellulaire, un segment hydrophobe correspondant à une région transmembranaire à simple passage, et un domaine tyrosine kinase intracellulaire. Lors de la fixation de son ligand, les récepteurs ALK se dimérisent, ce qui induit la phosphorylation du domaine kinase et active plusieurs voies de signalisation intracellulaire, notamment les voies JAK/STAT3, PI3K/AKT, RAS/MAPK et PLC- γ [60].

La protéine ALK, joue un rôle clé dans les processus de prolifération, de différenciation cellulaire et dans la prévention de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Son expression est normalement limitée aux cellules du système nerveux central. Lorsqu'elle est activée par son

ligand, ALK induit des signaux favorisant la prolifération et la différenciation. En revanche, en l'absence de ligand, elle déclenche des signaux menant à l'apoptose [web22].

Les réarrangements du gène codant pour le récepteur tyrosine kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) sont observés chez environ 4 à 5 % des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ils résultent le plus souvent d'une inversion intrachromosomique sur le chromosome 2, entraînant la fusion de segments de deux gènes. Cette anomalie génétique conduit à la formation d'un transcrit de fusion et à la synthèse d'une protéine chimérique anormale. Celle-ci contient le domaine kinase d'ALK, activé de manière constitutive, ce qui induit une signalisation cellular continue.

✓ Les gènes suppresseurs de tumeurs cancer du poumon

- Gène TP53

Le gène TP53, codant pour la protéine tumorale 53, est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17p13. Il produit une protéine dotée de plusieurs domaines fonctionnels, notamment ceux de liaison à l'ADN, d'activation de la transcription et d'oligomérisation. Cette protéine joue un rôle clé dans la régulation de gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et les ajustements métaboliques. Elle contrôle également l'expression de gènes qui déclenchent l'arrêt de la croissance en phase G1 ou la mort cellulaire (apoptose) en réponse à des dommages génotoxiques. C'est pourquoi p53 est surnommée "la gardienne du génome ". En empêchant les cellules endommagées d'atteindre la mitose, p53 agit comme un frein au développement tumoral. Lorsqu'une cellule entre en phase G2, p53 peut l'arrêter au point de contrôle G2 en bloquant une kinase dépendante des cyclines, indispensable à l'entrée en mitose. Cependant, cette fonction antiproliférative de p53 est régulée négativement par la protéine HDM2, qui favorise sa dégradation via le protéasome et diminue ainsi sa concentration. Par ailleurs, p53 stimule elle-même la production de HDM2 en s'y liant directement, ce qui entraîne une augmentation de l'expression de HDM2 — un mécanisme de régulation en boucle qui permet de maintenir un équilibre dans les cellules normales. La protéine p53 s'autorégule négativement, ce qui explique sa faible expression dans les cellules normales, où ses niveaux sont à peine détectables. Ce mécanisme permet un contrôle strict de son activité. En cas de dommage à l'ADN, le gène TP53 est activé, induisant un arrêt du cycle cellulaire via l'expression d'inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines, favorisant ainsi soit la réparation de l'ADN, soit l'induction de l'apoptose. Parmi les altérations génétiques les plus fréquentes dans le cancer du poumon, figure l'inactivation du gène TP53, souvent due à une délétion hémizygote du locus 17p13. Cette anomalie est responsable de près de 90 % des

mutations dans les carcinomes à petites cellules (SCLC) et d'environ 65 % des cas de cancers non à petites cellules (NSCLC). Les mutations faux-sens de TP53 sont particulièrement fréquentes dans les SCLC, avec une prévalence comprise entre 80 et 100 %. Dans les NSCLC, les mutations ou l'accumulation anormale de la protéine p53 sont plus souvent observées dans les carcinomes épidermoïdes (SCC) que dans les adénocarcinomes (ADC). Une méta-analyse réalisée par le Cancer Genome Atlas (TCGA) a d'ailleurs révélé la présence de mutations TP53 dans au moins 81 % des SCC. Le tabagisme est un facteur reconnu dans la diversité des mutations observées : les transversions G>T sont plus fréquentes chez les fumeurs, en raison de l'effet des hydrocarbures polycycliques contenus dans la fumée de cigarette, tandis que les transitions G>A au niveau des dinucléotides CpG sont plus communes chez les non-fumeurs. Enfin, des mutations dans les gènes EGFR et KRAS peuvent coexister avec des altérations de TP53, et la perte de fonction de ce dernier est souvent associée à une réponse thérapeutique défavorable [66].

- *Gène LKB1*

Le gène LKB1, situé sur le chromosome 19p13.3, est un gène suppresseur de tumeur initialement identifié comme responsable du syndrome de Peutz-Jeghers via une mutation germinale inactivante. Les mutations affectant LKB1 sont rares dans la plupart des cancers, à l'exception notable du cancer du pancréas et du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), où des mutations inactivantes de ce gène ont été observées. L'inactivation de LKB1 est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes du poumon que dans les carcinomes épidermoïdes, avec des prévalences respectives d'environ 34 % et 19 %. Dans le contexte du cancer pulmonaire, cette inactivation résulte souvent de mutations somatiques ou de délétions entraînant la synthèse de protéines tronquées, ce qui conduit à une perte de fonction de LKB1 chez environ 11 à 30 % des adénocarcinomes pulmonaires. Par ailleurs, LKB1 représente la troisième anomalie génétique la plus courante dans les adénocarcinomes pulmonaires, après les mutations des gènes TP53 et KRAS. Certaines études suggèrent une possible association entre les mutations de LKB1 et le tabagisme chez les hommes. De plus, une corrélation entre les mutations de LKB1 et celles de KRAS a également été mise en évidence [66].

- *Gène RB*

La protéine Rb est un gène suppresseur de tumeur essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire, en particulier pour bloquer la progression de la phase G1 vers la phase S, empêchant

ainsi la prolifération cellulaire. Elle appartient à la famille des protéines du rétinoblastome, qui comprend Rb/p105, p107 et Rb2/p130, connues sous le nom de "protéines à poche". La pRb inhibe l'expression des gènes nécessaires à la transition G1/S en se liant au facteur de transcription E2F, bloquant ainsi son activité. Elle forme également des complexes avec E2F sur les promoteurs cibles. De plus, pRb agit sur la chromatine en interagissant avec des protéines de remodelage telles que hBRM, BRG1, HDAC1 et SUV39H1, influençant l'acétylation et la méthylation des histones [67]. Le gène Rb est fréquemment inactivé dans de nombreux cancers humains, soit de manière directe par mutation ou délétion — comme c'est le cas dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules — soit indirectement par une altération de l'expression ou de l'activité de ses régulateurs en amont. La majorité des lignées cellulaires de cancers pulmonaires exprimant pRb sont dépourvues de p16/INK4, un inhibiteur clé dont le rôle est de maintenir la protéine pRb sous forme hypophosphorylée. Cette absence de p16 favoriserait donc la phosphorylation et l'inactivation de pRb, contribuant à la progression tumorale. La perte ou mutation du gène pRb est observée dans environ 90 % des cas de carcinome pulmonaire à petites cellules. La protéine Rb joue un rôle crucial dans le contrôle du cycle cellulaire en G1, en empêchant le passage en phase S et la prolifération cellulaire. Rb existe sous deux formes : la forme non phosphorylée (Rb) et la forme phosphorylée (Rb-p). En phase G0 et au début de la G1, Rb se lie aux facteurs de transcription E2F, inhibant leur activité. En fin de G1, la phosphorylation de Rb entraîne sa dissociation d'E2F, permettant ainsi l'activation des gènes nécessaires à l'entrée en phase S [60].

Chapitre 04 :

Modifications moléculaires dans le

cancer du poumon chez le sujet âgé

1. BIOMARQUEURS

Le cancer bronchique occupe depuis longtemps la première place dans le classement des causes de décès par cancer dans le monde. Ce mauvais pronostic s'explique par un diagnostic fait à un stade métastatique chez la moitié des patients. Le tabac est le facteur de risque principal du cancer du poumon. Les données de registre du cancer de poumon de la région de Sétif en janvier 2023 montre une incidence élevée, avec un taux de 17,7/100 000 habitants chez les hommes et 2,9/100 000 chez les femmes, selon ce registre le cancer du poumon est le cancer le plus répandu chez les hommes et la première cause de mortalité par cancer en Algérie. Ces données dans notre pays masquent néanmoins un changement majeur dans le traitement et le pronostic des patients. Les progrès des dernières années concernent majoritairement le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatiques.

La recherche clinique sur le dépistage en Algérie est malheureusement freinée par le scepticisme des Autorités de Santé. Dans le monde, l'attitude diffère entre les États-Unis et le Canada qui ont fait de ce dépistage une de leur priorité et les pays européens qui restent dans l'attente des résultats de l'essai NELSON [3], puis de l'analyse groupé des essais.

Le cancer du poumon est un bon candidat au dépistage. L'essai NLST a démontré qu'un scanner annuel à faible dose chez une population de fumeurs à haut risque réduisait la mortalité spécifique de 20 % et la mortalité globale de 6,7 % [68].

Plusieurs essais randomisés ont démontré qu'une stratégie de dépistage par scanner thoracique faiblement dosé sans injection de produit de contraste, diminue la mortalité par cancer bronchopulmonaire et la mortalité globale dans une population à risque. En France et en Europe, plusieurs sociétés savantes se sont prononcées pour la réalisation de ce dépistage chez des individus éligibles. En France, les critères d'éligibilité retenus sont : âge entre 50 et 75 ans, fumeur à plus de 20 paquet-années, actif ou sevré depuis moins de 15 ans. Une initiative nationale française pilote devrait débuter en 2025 sous la forme d'un essai clinique.

Cet essai permettra d'évaluer la faisabilité du dépistage à l'échelle nationale français et de s'intéresser à certaines questions majeures comme la place des biomarqueurs, l'optimisation de la sélection de la population éligible ou l'apport de l'Intelligence Artificielle [69]. Cependant, en 2025, il n'y a pas de programme de dépistage organisé du cancer du poumon dans notre pays l'Algérie à ce jour ; 80% des cas diagnostiqués à des stades avancés. Dans notre pays, le dépistage se fait généralement par un scanner thoracique à basse dose en cas de symptômes ou d'anomalies détectées lors d'un examen clinique.

Les analyses moléculaires sont devenues indispensables à la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules aux différents stades de la maladie. Il existe des recommandations de caractérisation moléculaire des tumeurs, nationales et internationales, régulièrement mises à jour. Le dépistage moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules est devenu obligatoire à tous les stades de la maladie.

Les stratégies thérapeutiques des cancers bronchopulmonaires ont été révolutionnées ces dernières années par l'utilisation des thérapies dites « ciblées » et de l'immunothérapie, seule ou combinée à la chimiothérapie, dans les stades métastatiques et plus récemment dans les stades précoces. Les recommandations de prise en charge clinique sont mises à jour régulièrement et on note que l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*) établit désormais des recommandations distinctes selon que les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont associés à une addiction oncogénique ou non [70]. Le développement récent des traitements périopératoires des CBNPC a conduit à modifier la prise en charge des stades précoces, avec la possibilité de compléter les stratégies chirurgicales par une chimio-immunothérapie néoadjuvante en l'absence de mutation du gène *EGFR* et de réarrangement de *ALK* [71], ou d'associer une thérapie adjuvante par embryonnaire de tyrosine kinase (TKI) dans les tumeurs avec mutation du gène *EGFR* [72]. Compte tenu des cliniques avancées très rapides, les recommandations établies par les sociétés savantes et autres institutions se retrouvent rapidement en décalage par rapport aux pratiques [73]. Ainsi, le rapport de la HAS (Haute Autorité de Santé) concernant le séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon, validé en mai 2024, n'inclut pas l'analyse sur biopsie liquide, ni les indications de typage aux stades précoces [74].

1.1.Hormones

Les différents travaux scientifiques réalisés jusqu'à ce jour, ont montré que, les perturbations hormonales chez les personnes âgées atteintes de cancer du poumon peuvent être dues à plusieurs facteurs, notamment le cancer lui-même, les traitements et les modifications physiologiques liées à l'âge. Dans certains cas de cancer du poumon, ces perturbations hormonales peuvent survenir, souvent sous forme de syndromes paranéoplasiques [web29]. Ces syndromes peuvent être causés par la sécrétion d'hormones par les cellules tumorales, par la stimulation de glandes endocrines, ou par des effets indirects sur le corps. Exemples de perturbations hormonales liées au cancer du poumon chez le sujet âgé :

- **Syndromes paranéoplasiques [Web29]**

Certains cancers du poumon, comme le cancer du poumon à petites cellules, peuvent provoquer des syndromes paranéoplasiques, des anomalies non liées directement à la tumeur, mais causées par des substances libérées par la tumeur. Parmi ces syndromes, on trouve :

- *Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)* : La tumeur produit une hormone similaire à l'hormone antidiurétique (ADH), ce qui entraîne une rétention d'eau et une dilution du sodium.
 - *Syndrome de Cushing* : La tumeur peut produire des substances qui stimulent la production de cortisol, entraînant les symptômes de Cushing.
 - *Hypercalcémie* : Dans certains cancers du poumon, comme le carcinome épidermoïde, la tumeur peut produire une substance similaire à la parathormone, entraînant un taux élevé de calcium dans le sang.
- *Syndrome de Lambert-Eaton* :

Dans certains cas, des anticorps peuvent attaquer les terminaisons nerveuses qui contrôlent les muscles, entraînant une faiblesse musculaire et des problèmes de mouvements.

- **Les modifications Physiologiques liées à l'âge et/ou au Cancer**

- ✓ *Dysfonctionnement du système circadien*

Les différents travaux concordent sur le fait que le rythme circadien connu des perturbations chez le sujet agé atteint du cancer (tout type confondu). Le système circadien contrôle de nombreux aspects temporels de la physiologie et du comportement tant chez l'animal que chez l'Homme. Le dysfonctionnement du système circadien se traduit par la survenue d'altérations à différents niveaux d'organisation : coordination centrale, physiologie circadienne, horloges moléculaires, voies de signalisation, désynchronisation. En particulier, une perturbation circadienne induite par les vols transmériadiens ou le travail posté est associée à l'apparition de symptômes généraux, tels que fatigue, troubles de l'humeur et du sommeil et perte d'appétit. Ces symptômes, en liaison avec une perturbation circadienne, sont aussi fréquemment ressentis par les patients atteints de cancer en conséquence de leur maladie tumorale ou de son traitement. Les données de la littérature scientifique indiquent que la perturbation du système circadien, avant ou pendant la chimiothérapie, favorise l'apparition de symptômes généraux, détériore la qualité de vie et amoindrit l'efficacité et la tolérance de la chronothérapie chez les patients

atteints de cancer. Ainsi, une approche thérapeutique innovante visant à protéger et/ou restaurer l'intégrité du système circadien pourrait être proposée. Cette nouvelle stratégie améliorerait l'index thérapeutique de la chimiothérapie en améliorant son efficacité et en diminuant sa légèreté tout en mineur l'apparition de symptômes, en préservant la qualité de vie et en améliorant la survie des patients atteints de cancer. La mise en œuvre d'une telle stratégie s'appuie sur l'enregistrement non invasif de biomarqueurs du système circadien, la personnalisation de l'administration chronothérapeutique et la réhabilitation circadienne obtenue par des interventions pharmacologiques et comportementales [75].

✓ *Autres modifications hormonales:*

Sur le plan génétique endocrinienne, il est important de noter aussi le fort lien : gène-hormone. Par exemple, l'hormone de croissance est régulée par le gène GH1, qui peut subir des mutations qui affectent la production et la régulation de cette hormone. Ces mutations peuvent contribuer au vieillissement prématûr ou à d'autres troubles et pathologies liés au vieillissement [76].

Comme citer dans les chapitres précédents, au cours de vieillissement des changements se produisent qui affectent le système endocrinien, modifiant parfois la production, la sécrétion et le catabolisme des hormones. La structure de l'hypophyse antérieure change. La vascularisation diminue, la teneur en tissu conjonctif augmente. Cette restructuration provoque une diminution dans la production d'hormones ; exemple une nette diminution de la quantité d'hormone de croissance humaine produite, est notée au fur et à mesure avec l'avancement dans l'âge. Les glandes surrénales subissent des modifications, de sorte qu'au fur et à mesure que le corps vieillit la quantité du tissu fibreux augmente, la production de cortisol et d'aldostérone diminue la production et la sécrétion d'épinéphrine (adrénaline) et de norépinéphrine (noradrénaline) restent normales. La glande thyroïde produit moins d'hormones thyroïdiennes, entraîne une diminution progressive du taux métabolique basal. La baisse du taux métabolique réduit la production de chaleur corporelle et augmente les niveaux de graisse corporelle dû à une réduction du taux de calcium alimentaire, entraînant une augmentation compensatoire de l'hormone parathyroïdienne.

L'âge influe sur le métabolisme du glucose, car la glycémie augmente plus rapidement et met plus de temps à revenir à la normale chez les personnes âgées. En raison d'une diminution progressive de la sensibilité cellulaire à l'insuline le vieillissement affecte les glandes endocrines ainsi que la ménopause et les fonctions ovarielles. Avec l'âge, la taille et le poids des ovaires diminuent et deviennent progressivement moins sensibles aux gonadotrophines,

entraîne progressivement une diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone, ce qui entraîne la ménopause et l'incapacité de se reproduire [77].

Donc les hormones jouent un rôle significatif dans le processus de vieillissement, et leur diminution est l'un des effets les plus marqués et précoces du vieillissement [web30].

Pour les modifications liées aux pathologies chez le sujet âgé, on cite comme exemples :

- **Hormones thyroïdiennes**

La glande thyroïde produit des hormones qui aident à contrôler le métabolisme [web31]. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la régulation des processus cellulaires liés au vieillissement et aux maladies liées à l'âge [78]. Une déficience en hormones thyroïdiennes peut entraîner une hypothyroïdie, qui peut provoquer des symptômes similaires au vieillissement prématûré, tels que la fatigue, la prise de poids, la dépression, la perte de mémoire, la perte de cheveux et la sécheresse de la peau [web32]. En cas d'hypothyroïdie non traitée, vous continuerez à ressentir des symptômes similaires au vieillissement prématûré [web33]. Un traitement adéquat de l'hypothyroïdie peut inverser certains des symptômes de "vieillissement" avec le temps en rétablissant la fonction hormonale de la thyroïde à la normale [web33].

En outre, selon différentes études, les hormones thyroïdiennes et le cancer du poumon sont liés, mais pas directement. Le cancer du poumon peut, dans certains cas, affecter la fonction thyroïdienne ou être associé à des métastases thyroïdiennes. Inversement, les troubles thyroïdiens peuvent être un signe de certains types de cancer, et le cancer de la thyroïde peut métastaser vers les poumons [web34].

- **Hormones de stress**

Les hormones du stress telles que le cortisol peuvent provoquer un vieillissement prématûré en endommageant l'ADN et en raccourcissant les télomères [79]. Les télomères sont des enveloppes protectrices situées à l'extrémité d'un brin d'ADN. À chaque division cellulaire, les télomères perdent un peu de leur longueur. Une enzyme appelée télomérase peut les régénérer, mais le stress chronique et l'exposition au cortisol diminuent la quantité de télomérase disponible [80]. Lorsque les télomères sont trop réduits, la cellule meurt souvent ou devient pro-inflammatoire, déclenchant ainsi le processus de vieillissement ainsi que des risques pour la santé associés [80]. Des recherches récentes établissent un lien entre le stress chronique et perçu et le raccourcissement des télomères, un phénomène ayant un lien connu avec le

vieillissement cellulaire [web35]. Le stress oxydatif peut également raccourcir les télomères, tandis que les antioxydants peuvent ralentir ce raccourcissement [81]. L'hostilité est également associée à une longueur plus courte des télomères chez les hommes [web36]. Cependant; le lien entre le stress et le cancer du poumon est complexe et les recherches sont encore en cours. Si certains études suggèrent un possible lien, il n'y a pas de preuves formelles d'une relation de cause à effet directe. Le stress peut avoir des répercussions physiques qui pourraient indirectement influencer le développement du cancer, mais il ne le cause pas directement [web37].

-Hormones de croissance

Les hormones de croissance sont responsables de la croissance cellulaire et de la régénération. Leur déficience peut entraîner un vieillissement prématué, tandis que leur excès peut provoquer l'acromégalie, une condition qui entraîne une croissance anormale des os et des tissus [web38]

L'hormone de croissance et le cancer du poumon sont liés de manière complexe. Des antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH) pourraient avoir un intérêt dans le traitement du cancer du poumon, notamment dans des études chez l'animal. En revanche, certaines hormones, comme les œstrogènes, peuvent favoriser la croissance de certains cancers, dont le cancer du poumon, tandis que d'autres peuvent les freiner, comme certains anti-œstrogènes. Les mutations qui stimulent la croissance cellulaire, comme celles du gène NTRK, peuvent également être impliquées dans le développement du cancer du poumon [web39].

Selon certaines études, l'hormone de croissance n'est généralement pas directement liée au cancer du poumon chez les personnes âgées. Cependant, certaines thérapies hormonales, comme le traitement hormonal substitutif à base d'œstrogène et de progestérone, peuvent augmenter le risque de cancer du poumon. Le facteur de risque le plus important pour le cancer du poumon chez les personnes âgées est le tabagisme [web40].

-Les hormones sexuelles

Telles que l'œstrogène et la testostérone, peuvent changer différemment, en fonction du sexe et de l'âge. Les hormones sexuelles jouent un rôle complexe dans le développement du cancer du poumon, particulièrement chez les femmes. Les œstrogènes et la progestérone peuvent favoriser la croissance des cellules cancéreuses et influencent la progression de la

maladie. Chez les personnes âgées, des changements hormonaux liés à l'âge peuvent également modifier le risque et l'évolution du cancer du poumon [web41].

**Estrogène*

L'estrogène joue un rôle crucial dans le maintien de la santé de la peau et la prévention des rides. Son déficit peut entraîner un amincissement de la peau et une augmentation des rides [web42]. Ainsi les effets protecteurs de l'oestrogène sur la santé osseuse chez les femmes ont été bien documentés. L'oestrogène inhibe la résorption osseuse et stimule la formation osseuse, ce qui réduit le risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées [82]. L'oestrogène peut également protéger contre les maladies cardiovasculaires, réduire les symptômes de la ménopause et améliorer les fonctions cognitives [83]. Cependant, la prise prolongée d'hormones de remplacement après la ménopause peut augmenter le risque de cancer du sein et d'autres maladies, donc leur utilisation doit être soigneusement évaluée avec le clinicien [83].

**Testostérone*

La testostérone joue un rôle crucial dans la motivation et le comportement humain. Elle est associée à un sentiment accru d'assurance, de confiance en soi et de motivation, ce qui peut conduire à une plus grande propension à prendre des risques. Cependant, les fluctuations de la testostérone, qu'elles soient dues à des changements naturels ou à des facteurs externes, peuvent également entraîner des effets négatifs sur la motivation et le bien-être [web43].

La testostérone est une hormone sexuelle prépondérante chez l'homme [web44]. Bien que la baisse de sécrétion de testostérone, aussi appelée hypogonadisme, puisse survenir à tout âge, elle augmente naturellement avec le vieillissement et concerne 10–20 % des hommes après 50 ans, et jusqu'à 50 % après 70 ans [web45]. Cette baisse de testostérone peut causer des symptômes tels que la fatigue, la diminution de la libido, la perte de masse musculaire et osseuse, et une augmentation de la graisse corporelle [web46]. La testostérone peut avoir un effet sur le vieillissement précoce en relation avec la génétique. En effet, une étude a montré que les hommes ayant un allèle spécifique du gène SRD5A2 ont une plus grande probabilité de développer une calvitie précoce et une diminution de la densité osseuse en raison d'une baisse de la production de testostérone [84]. Il existe plusieurs voies d'administration de la testostérone, telles que les gels, les implants, les comprimés, les patches ou les injections [web45]. Cependant, les bienfaits et les risques du traitement à la testostérone ne sont pas clairement établis par des essais cliniques à court et à long terme [web44]. Certains experts affirment que l'hormonothérapie à la testostérone n'est qu'un coûteux placebo [web44].

Chez les femmes, les ovaires sécrètent environ 25 % de la testostérone plasmatique, tandis que le reste de la testostérone circulante est obtenu par conversion périphérique [85]. Dans le sang, la testostérone est liée à la globuline liant les hormones sexuelles, et seule une petite partie (testostérone non liée ou libre) est disponible pour les récepteurs et est donc biologiquement active. Afin d'exercer ses effets, la testostérone doit être convertie en dihydrotestostérone dans certains tissus cibles. Dans d'autres cas, il agit directement ou par aromatisation pour générer des œstrogènes [86]. La testostérone orchestre l'organisation périnatale et l'activation adulte des structures nerveuses cérébrales et spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle [87], il a un rôle aussi bien connu et important dans le développement des attributs sexuels secondaires ; par exemple, augmentation de la masse musculaire, osseuse et des poils chez les hommes. Cependant, il présente également un intérêt particulier dans l'étude du comportement socio-émotionnel et économique car il influence le cerveau dans des situations archétypiques, telles que le combat, la fuite, l'accouplement et la recherche et la lutte pour le statut [85].

L'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire régule la quantité de testostérone produite. Le processus de sécrétion de testostérone débute dans l'hypothalamus, qui relâche des hormones de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH; gonadotropin-releasing hormone) de manière pulsatile et stimule l'hypophyse antérieure afin de sécréter deux gonadotrophines, soit l'hormone lutéinisante (LH; luteinizing hormone) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH; follicle-stimulating hormone), qui, à leur tour, stimulent la sécrétion d'hormones sexuelles par les testicules. La LH stimule les cellules de Leydig afin de sécréter de la testostérone, de manière pulsatile, avec une boucle de rétroaction négative à l'hypothalamus afin de moduler la sécrétion de LH [88].

-Mélatonine

La mélatonine est une hormone sécrétée la nuit qui favorise notamment, le sommeil et la synchronisation des différents systèmes physiologiques de notre organisme. Elle exerce un contrôle sur la régulation des rythmes physiologiques (sur vingt-quatre heures), mais également sur la régulation de la fonction sexuelle, entre autres. De toutes les hormones, la mélatonine détient le plus fort potentiel antivieillissement. Son pouvoir réside dans sa capacité à protéger et à renforcer le système immunitaire, notamment au sein des organismes vieillissant. Ainsi, vers deux ou trois heures du matin, au moment où l'être humain produit le plus fort taux de mélatonine, le nombre de cellules immunitaires s'accroît de manière considérable dans le sang,

renforçant les défenses contre le cancer, les virus et les bactéries. La mélatonine contribue également à fortifier le système immunitaire dans les moments difficiles telles que les infections virales, le stress émotionnel, les traitements à base de médicaments immunodépresseurs ou le simple vieillissement.

Selon différentes études, l'insomnie augmente avec l'âge. Un tiers environ des sujets de plus de 65 ans ont une insomnie rapportée comme plus ou moins continue. La plainte d'insomnie est une fois et demie plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais le sommeil est de plus mauvaise qualité chez l'homme, sans doute en partie à cause de problèmes respiratoires liés au sommeil. Le trouble de l'initiation du sommeil est plus une caractéristique du sujet jeune, et le trouble du maintien du sommeil plus caractéristique du sujet d'âge moyen ou élevé [89].

La correction d'un déficit avéré en mélatonine peu donc restructurer le sommeil en rééquilibrant son architecture. Ainsi la mélatonine permettrait à la personne de profiter au mieux du repos réparateur nocturne. En donnant une faible dose de mélatonine au sujet âgé le soir, ça pourrait stabiliser son rythme circadien, contribuant à compenser le vieillissement de son horloge interne [90].

L'association entre la mélatonine et le cancer du poumon est un sujet complexe et fait l'objet de recherches en cours. Il existe des preuves suggérant que la mélatonine pourrait jouer un rôle protecteur contre le cancer du poumon. Selon ces types des travaux, la mélatonine inhibe la carcinogenèse pulmonaire induite par l'uréthane chez la souris. De plus, elle atténue les lésions pulmonaires, l'inflammation et le stress oxydatif induits par la fumée de cigarette. La mélatonine pourrait réduire l'incidence du cancer du poumon et des maladies pulmonaires (comme la BPCO, un facteur de risque majeur de cancer du poumon). TNF- α , facteur de nécrose tumorale- α ; IL-1 β , interleukine-1 β ; MPO, myéloperoxydase ; MMP-9, métalloprotéinase matricielle-9 ; GSH, glutathion ; SOD, superoxyde dismutase ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; LPO, peroxydation lipidique ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive [91]. Il est clair que, des études plus approfondies sont nécessaires pour confirmer ces effets et déterminer si elle pourrait être utilisée à des fins thérapeutiques ou préventives.

-Déhydroépiandrostérone (DHEA)

Connu comme produit capable d'améliorer les fonctions cognitives, la qualité de vie, l'état psychoaffectif, la libido, la force musculaire, l'aspect de la peau, la densité osseuse du sujet âgé, d'éviter les pathologies, de guérir des maladies infectieuses ou auto-immunes, La DHEA

qui protègerait contre les principales causes de mortalité, source de jouvence, jeunesse éternelle, et d'immortalité selon différents travaux scientifiques jusqu'à ce jour.

La DHEA est l'hormone stéroïde la plus abondante de l'organisme [92]. Elle est le précurseur des androgènes et des œstrogènes, d'où l'appellation "mother hormone" ou "hormone mère". Elle serait impliquée dans les mécanismes du vieillissement [92].

La DHEA, dénomination abrégée de Déhydroépiandrosterone ou encore prastérone, et son sulfate, le DHEA-S, sont des hormones stéroïdes, synthétisées principalement par les glandes surrénales à partir du cholestérol sous le contrôle de l' « hormone corticotrope hypophysaire » ou « adrenocorticotrophin hormone » (ACTH) produite par l'hypophyse [92].

La concentration plasmatique de la DHEA, chez l'être humain, est fortement dépendante de l'âge, et, à moindre degré, du sexe. Pendant la vie fœtale, la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des œstrogènes par le placenta. Les travaux scientifiques n'ont pas encore tranché, si le DHEAS joue un autre rôle, en particulier dans le développement du fœtus. Une hypothèse possible serait qu'il stimule la production d'IGF1 - métabolite de l'hormone de croissance - comme il a été rapporté chez l'adulte ; ce facteur de croissance étant abondant à cette période de la vie.

Après la naissance se produit une involution de la surrénale fœtale, avec apparition d'une corticale adulte. Ces surrénales produisent essentiellement du cortisol et peu d'androgènes. À cet âge, seule l'activité 17a-hydroxylase est exprimée.

À partir de 7 ans, début de l'Adrénarche, les surrénales commencent à produire de la DHEA et cette biosynthèse est associée à une augmentation de l'activité 17-20 lyase, indépendante de toute modification de la sécrétion de cortisol et d'ACTH. Ainsi le cytochrome P450C17 exprimé par la surrénale à tous les âges modifie son activité catalytique au cours du développement. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire [93]. Il faut noter que les taux de DHEA et de DHEA-S plasmatiques varient considérablement, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge [94].

Le pic de la DHEA est obtenu vers l'âge de 25-35 ans [95]. Donc au cours du vieillissement, passé ce pic, on observe une diminution de la concentration plasmatique de DHEA (lien avec

l'adrénopause, diminution des cellules réticulées du cortex surénalien) proportionnellement à l'âge [96], (2,3% par an pour les hommes et 3,9% par an chez les femmes) [97]. La DHEA, ou déhydroépiandrostone, bien que son utilisation comme complément alimentaire ait des effets potentiels sur le corps, elle ne semble pas être directement liée au cancer du poumon. Cependant, des recherches suggèrent que la DHEA pourrait influencer l'efficacité de certains traitements du cancer du poumon, comme l'immunothérapie [98]. Certaines études indiquent que des taux élevés de DHEA peuvent être associés à un risque réduit de certains cancers, notamment ceux de l'œsophage et de l'estomac [web47].

1.2. Fer Sérique

Le fer est l'un de ces oligo-éléments essentiels pour assurer le bon fonctionnement de notre corps. Son rôle dans notre organisme est primordial, car il participe à de nombreuses réactions biochimiques, mais surtout parce qu'il est indispensable pour la circulation de l'oxygène et donc pour l'approvisionnement des organes en oxygène. Tous les symptômes du manque de fer sont connus, à savoir une peau pâle et un manque d'énergie. Si cette carence est assez bénigne, car elle est généralement facile à traiter, il est important de ne pas la sous-estimer ou de l'ignorer, en particulier chez les personnes âgées, car elle peut être facilement réduite à un manque de force lié à l'âge et avoir des conséquences assez graves [web48].

Un excès de fer ou un manque de fer peut rapidement causer une multitude de problèmes. Des taux anormalement élevés ou faibles sont donc associés à des affections liées à l'âge comme la maladie de Parkinson, des affections du foie et plus généralement, une diminution de la capacité du corps à combattre les infections [web49]. Il semble que les personnes âgées ne soient pas susceptibles d'être dépourvues de fer, car elles n'ont pas besoin plus important de cet oligo-élément, contrairement à d'autres phases de la vie. En outre, il peut être difficile de diagnostiquer une carence en fer chez le sujet âgé, car les analyses de sang réalisées dans cette tranche d'âge sont souvent trompeuses en ce qui concerne les réserves de fer. Il semble que la fréquence de la carence en fer chez les personnes âgées ait été sous-estimée jusqu'ici. Effectivement, une personne sur dix de plus de 65 ans serait atteinte d'anémie [web50].

Le fer joue un rôle indispensable dans la survie, étant responsable du transport de l'oxygène dans le sang et du bon fonctionnement du système immunitaire. Néanmoins, chez les personnes âgées, le manque de fer peut être une préoccupation majeure [web51].

Le paramètre biologique le plus facile et le plus économique pour établir le diagnostic de carence martiale est la ferritinémie. Il n'est pas nécessaire de mesurer le fer sérique ni le coefficient de saturation. La ferritinémie inférieure à 50 µg/l est une valeur sensible (85 %) et

spécifique (92 %) chez les personnes âgées. Cependant, ce paramètre est impacté par d'autres éléments, tels que l'inflammation [web51].

Le vieillissement modifie l'acquisition et le stockage du fer, entraînant des modifications des niveaux de fer intracellulaire. Le fer s'accumule dans les fibroblastes répliquatifs vieillissants et s'enrichit dans les tissus vieillissants. L'homéostasie intracellulaire du fer communique entre les lysosomes et les mitochondries dans des conditions inflammatoires. Les modifications du potentiel de la membrane mitochondriale et des chélateurs du fer réduisent la synthèse d'IL-1 β dans les macrophages. La surcharge en fer dans les macrophages induit un vieillissement dépendant de p16INK4a, entraînant un retard de cicatrisation. Cibler le fer dans les macrophages offre une nouvelle approche du traitement des maladies immunitaires et du vieillissement [web52].

1.2.1. Fer et régulation immunitaire dans le cancer

Le trouble du métabolisme du fer est un marqueur métabolique des tumeurs malignes, conduisant au développement d'une tumorigénèse et à des dommages à l'ADN, aux lipides et aux protéines dans les cellules normales. Le fer est également impliqué dans le développement des tumeurs, les métastases et la modification du microenvironnement tumoral. Les systèmes auto-immuns induits par l'immunothérapie sont devenus prometteurs en tant que nouvelle stratégie anticancéreuse. Il est important de comprendre l'interaction entre le fer, le système immunitaire et le cancer. Dans le cancer du poumon, il a été démontré que les macrophages associés aux tumeurs (TAM) contenant du fer augmentent les niveaux de ROS et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires pour tuer les cellules tumorales. Le supplément de fer ferumoxytol, approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), supprime la croissance du cancer du sein à un stade précoce et les métastases par les macrophages M1 et augmente la fonction des macrophages dans l'immunothérapie anticancéreuse. Cependant, le TAM lui-même, en tant que « donneur de fer », favorise la progression du cancer, et le TAM fournit du fer aux tumeurs via la Lipocalin-2 (LCN-2). Les chélateurs du fer, tels que la déféroxamine et le déferasirox, se sont révélés efficaces dans divers types de cancer. Le rôle spécifique du fer dans le TAM est controversé et des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier les mécanismes sous-jacents et la relation entre le fer et les macrophages associés aux tumeurs dans le cancer et son rôle de "donneur de fer" dans la progression du cancer.

1.2.2. Fer et régulation immunitaire dans les maladies liées à l'âge

La sénescence cellulaire est un processus par lequel les cellules arrêtent leur prolifération, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et échappent à la mort cellulaire programmée. Le vieillissement modifie l'acquisition et le stockage du fer, entraînant des modifications des niveaux de fer intracellulaire. Le fer s'accumule dans les fibroblastes répliquatifs vieillissants et s'enrichit dans les tissus vieillissants. L'homéostasie intracellulaire du fer communique entre les lysosomes et les mitochondries dans des conditions inflammatoires. Les modifications du potentiel de la membrane mitochondriale et des chélateurs du fer réduisent la synthèse d'IL-1 β dans les macrophages. La surcharge en fer dans les macrophages [web52].

1.2.3. Expression de TfR1 et de la ferritine dans le tissu tumoral

Dans les tissus tumoraux, le TfR1 (récepteur de la transferrine de type 1) et la ferritine jouent des rôles importants dans le métabolisme du fer, qui est essentiel pour la croissance et la prolifération tumorales. Le TfR1 permet l'importation du fer dans les cellules, tandis que la ferritine stocke le fer en excès.

L'expression de la TfR1 a été détectée dans les cellules tumorales chez 88 % des patients. [99]. Le niveau de fer intracellulaire est rigoureusement régulé par trois mécanismes principaux : l'absorption du fer via le récepteur de la transferrine (TfR), son exportation par la ferroportine (Fpn-1) et son stockage dans la ferritine. Dans le cancer du poumon, une accumulation de fer intracellulaire est observée, corrélant avec une augmentation du TfR et de la ferritine, et une diminution de la Fpn-1. La ferritine occupe une place centrale dans le métabolisme du fer en raison de son rôle dans le stockage du fer contenu dans le pool de fer labile (LIP) [100]. Plusieurs études cliniques ont révélé que les patients atteints de cancer du poumon présentent des taux sériques de ferritine plus élevés et des taux de transferrine plus faibles. De plus, la chaîne lourde de la ferritine (FtH) semble agir comme un gène suppresseur de tumeur ; sa surexpression réduirait la survie des cellules cancéreuses pulmonaires en induisant l'apoptose via p53. Cette perturbation du métabolisme normal du fer entraîne l'accumulation de fer dans les cellules cancéreuses du poumon [100].

1.2.4. Dérégulation du métabolisme du fer dans le CBNPC

Le cancer perturbe le métabolisme normal du fer, entraînant son accumulation dans les cellules cancéreuses du poumon. Chez les CBNPC très agressifs, ce réseau métabolique est dérégulé : l'absorption du fer par le TfR augmente et son exportation par la Fpn-1 diminue. Ces altérations accroissent les taux de fer labile, ce qui facilite la croissance tumorale. Paradoxalement, la

surexpression de FtH (chaîne lourde de la ferritine) favorise l'induction de l'apoptose intrinsèque dans ces mêmes cellules CBNPC [100].

1.2.5. La sous-unité lourde (FHC) un suppresseur de tumeur dans le CBNPC

Des découvertes récentes ont mis en lumière le rôle prépondérant de la ferritine, et plus spécifiquement de sa sous-unité lourde (FHC), dans les mécanismes de développement et de progression du cancer [101].

1.2.6. L'FHC dans la prolifération et l'évasion tumorale

La FHC est impliquée dans plusieurs voies fondamentales liées au cancer, notamment la prolifération cellulaire, la capacité des cellules tumorales à échapper aux suppresseurs de croissance, l'inhibition de la mort cellulaire, et l'angiogenèse (la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur) [101].

1.2.7. Régulation des oncogènes et oncomiARN

L'influence de la FHC dans ces processus s'explique, par sa capacité à contrôler l'expression d'un ensemble d'oncogènes et d'oncomiARN (des micro-ARN qui favorisent le développement du cancer). Les recherches révèlent que la surexpression artificielle de la sous-unité lourde de la ferritine (FHC) provoque l'hyperméthylation du promoteur et la diminution du miR-125b [101].

1.2.8. Interaction avec la protéine p53

Il a été démontré l'existence d'une boucle de rétroaction entre la FHC et la protéine p53, un suppresseur de tumeur crucial, et ce dans divers types cellulaires. Des analyses approfondies par RT-PCR quantitative de la FHC, du miR-125b et de p53 suggèrent fortement que cet axe régulatoire pourrait être actif et pertinent dans les échantillons de tissus humains de CBNPC. De plus, des expériences *in vitro* ont montré que la surexpression de la FHC réduit la survie des cellules de CBNPC. Elle y parvient en déclenchant une apoptose (mort cellulaire programmée) intrinsèque dépendante de p53, un effet qui est partiellement annulé par la réintroduction du miR-125b [101].

1.2.9. La Ferritine sérique un biomarqueur du Cancer du poumon primitif avancé et CBPNC chez les personnes âgées

Une recherche a spécifiquement évalué la valeur diagnostique de la ferritine lorsqu'elle est combinée à d'autres biomarqueurs. Parmi ces biomarqueurs figuraient le CA125, l'antigène

carcinoembryonnaire (CEA), l'énolase spécifique des neurones (NSE) et le CYFRA 21-1 [102]. Une autre étude s'est penchée sur les niveaux de ferritine sérique (SF) et d'antigène carcinoembryonnaire (CEA) chez des patients âgés atteints d'un cancer du poumon primitif avancé (CPL). En comparant les taux positifs de SF et de CEA entre les patients âgés atteints de CPL et des sujets sains, Ils ont démontré qu'un taux sérique élevé de SF s'avère utile pour le diagnostic du CPL chez ces patients et indique également un mauvais pronostic [103].

1.3. Vitamines

Comme citer précédemment, le vieillissement normal est un processus naturel et inévitable qui se produit chez tous les organismes vivants, y compris les humains. Le vieillissement est inévitable, mais il peut être ralenti ou accéléré par de nombreux facteurs, notamment le mode de vie, l'environnement, l'Immunologie, et la génétique. Les vitamines, quant à elles, sont des nutriments essentiels dont notre corps a besoin pour fonctionner correctement. Concernant les effets des vitamines sur le vieillissement normal, plusieurs vitamines ont été étudiées pour leur capacité à retarder ou à prévenir les signes du vieillissement. En outre, l'importance du statut vitaminique ne repose pas seulement sur la prévention de pathologies liées à un déficit sévère, les vitamines possèdent également des propriétés anti-oxydantes et protectrices au niveau de l'ADN. En effet, une carence peut induire des dommages dans l'ADN et de ce fait promouvoir la carcinogenèse. Ceci pourrait donc expliquer les données épidémiologiques selon lesquelles les personnes consommant peu de fruits et de légumes ont une incidence de cancer plus élevée.

Les vitamines et les minéraux sont des types de micronutriments qui aident le corps à fonctionner correctement ; mais une consommation excessive de certains types de vitamines pourrait avoir un effet négatif selon une étude menée en Suède, qui a identifié un lien possible entre les suppléments de vitamines C et E et une croissance plus rapide de cancer des poumons. Pendant ce temps, une étude de 2017 a établi un lien entre la vitamine B₆ et B₁₂ suppléments à un risque accru de cancer du poumon chez les hommes d'âge moyen et plus âgés, mais pas chez les femmes. Après ces études, les experts oncologues et hématologues of Regional Cancer Care Associates (RCCA) ont fourni des informations utiles et des informations pratiques sur le risque de cancer du poumon en général. Ainsi, l'American Cancer Society rapporte que les hommes ont environ 1 risque sur 16 de souffrir d'un cancer et développer un cancer du poumon, tandis que les risques pour les femmes sont

de 1 sur 17. Ces chiffres englobent aussi bien les fumeurs que les non-fumeurs ; le risque pour les fumeurs est beaucoup plus élevé. Pour des raisons qui ne sont pas bien comprises, les hommes noirs ont un risque environ 12 % plus élevé que les hommes blancs de développer un cancer du poumon, tandis que les femmes noires ont un risque 16 % inférieur à celui des femmes blanches. L'American Cancer Society estime qu'environ 234,580 nouveaux cas de cancer du poumon sont diagnostiqués en 2024 aux États-Unis [web53].

Cependant, il est connu qu'avec l'âge, la fonction pulmonaire diminue progressivement. Si l'alimentation des personnes âgées est pauvre en antioxydants, cela pourrait accentuer cette perte de capacité pulmonaire. En se basant sur cette idée, des chercheurs ont suggéré que la quantité de vitamines consommées par les personnes âgées est liée à la santé de leurs poumons. De plus, comme le niveau d'antioxydants dans le sang est souvent altéré avec l'âge, il est probable que la même chose se produise dans le liquide qui tapisse les voies respiratoires (RTL). Des études sur les animaux ont d'ailleurs montré que le GSH pulmonaire (Le GSH "glutathion" est un antioxydant important présent dans les cellules du corps, y compris dans les poumons. Il a un rôle crucial dans la protection cellulaire contre les dommages causés par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène. Dans les poumons, le GSH contribue à maintenir l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants, ce qui est essentiel pour la santé respiratoire), diminue avec l'âge. Cette baisse pourrait être due à une diminution de la capacité de synthèse liée à l'âge, ou à une utilisation plus importante d'antioxydants en raison d'une inflammation chronique de faible intensité observée chez les personnes âgées, même sans symptômes. Cette inflammation entraînerait une augmentation des radicaux libres dans leurs voies respiratoires. Il est donc probable que le statut antioxydant du liquide qui tapisse les voies respiratoires (RTL) soit affaibli chez les personnes âgées. Cela pourrait s'expliquer par une combinaison de facteurs : des apports vitaminiques réduits, un stress oxydatif de base plus élevé, et/ou une capacité d'adaptation diminuée [104].

1. Vitamine A

La vitamine A et les rétinoïdes sont reconnus comme de puissants agents capables de freiner le développement et la progression des cancers épithéliaux lors d'études expérimentales sur le cancer. Une étude spécifique a exploré leur potentiel à prévenir l'apparition de cancers des voies aérodigestives supérieures chez des personnes fortement exposées au tabac, notamment des patients ayant déjà été traités pour un cancer du poumon à un stade précoce. Prendre une forte dose de vitamine A par voie orale chaque jour s'est avéré efficace pour diminuer le nombre de

nouvelles tumeurs primaires liées au tabagisme. Cela pourrait également prolonger la période sans maladie chez les patients ayant subi une chirurgie pour un cancer du poumon de stade I [105]. Des études épidémiologiques ont confirmé que l'utilisation de la vitamine A et des caroténoïdes dans le traitement et la prévention du cancer du poumon humain est prometteuse. Ces recherches suggèrent qu'un apport alimentaire élevé en vitamine A et en caroténoïdes pourrait significativement réduire le risque de cancer.

D'autres études ont révélé que l'administration de doses élevées de vitamine A, qu'elle soit synthétique ou naturelle, pouvait diminuer l'apparition de nouvelles tumeurs (appelées « tumeurs primaires secondaires ») au niveau de la tête, du cou et des poumons chez les patients ayant déjà eu un cancer lié au tabac.

Plus précisément, des recherches ont montré que le gène RAR β pourrait avoir un double rôle au niveau épigénétique. Chez les anciens fumeurs, il agirait comme un protecteur en favorisant la différenciation des cellules épithéliales, en induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée) et en freinant le développement du cancer. Cependant, chez les personnes qui continuent de fumer, ce même gène pourrait paradoxalement amplifier la cancérogenèse et inhiber l'apoptose, favorisant ainsi la progression du cancer [106].

2. Vitamine C

La vitamine C est un antioxydant important qui aide à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Une étude publiée dans le *Journal of the American Geriatrics Society* a examiné les effets des suppléments de vitamine C sur le vieillissement chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine C ont réduit le stress oxydatif et amélioré la fonction immunitaire chez les participants âgés [107]. Cependant, des chercheurs de l'Institut Karolinska, une université de médecine en Suède, ont découvert que certains antioxydants, tels que les vitamines C et E, aident à stabiliser une protéine connue sous le nom de domaine BTB et homologue CNC 1 (BACH1). Lorsque cette protéine est activée, elle favorise la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Auparavant, les chercheurs pensaient que les antioxydants tels que la vitamine C avaient un effet protecteur, mais cette étude a révélé qu'ils peuvent favoriser la croissance tumorale en favorisant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins dans et autour des tumeurs. Les résultats ont été publiés en août 2023 dans *Le journal d'investigation clinique*. Les chercheurs ont noté que les niveaux normaux de vitamines C et E, présents dans de nombreux aliments, ne sont pas préoccupants. Cependant, ont-ils ajouté, les patients qui ont d'autres facteurs de

risque pour le cancer du poumon devrait envisager d'éviter les compléments alimentaires riches en vitamine C ou E [web53].

3. Vitamine E

La vitamine E est également un antioxydant important qui aide à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Une étude publiée dans le Journal of the American Médical Association a examiné les effets des suppléments de vitamine E sur le vieillissement chez les personnes âgées, les résultats ont montré que les suppléments de vitamine E ont réduit le risque de maladies cardiovasculaires et de certains types de cancer chez les participants âgés [108]. D'autres études épidémiologiques se sont penchées sur le lien entre l'apport en vitamine E et le risque de cancer, et une majorité d'entre elles suggèrent fortement un effet protecteur de la vitamine E. Par exemple, sur trois études de cohorte analysant le cancer du poumon, deux ont mis en évidence un lien inverse significatif entre la consommation de vitamine E et le risque de développer la maladie. Ces effets préventifs ont même été observés chez les fumeurs actifs, ce qui suggère que la vitamine E pourrait offrir une protection contre les agressions liées au tabagisme. De plus, sur quatre études cas-témoins concernant le cancer du poumon, trois ont révélé que les patients atteints de cette maladie avaient des niveaux sanguins d'alpha-tocophérol (α -T) plus faibles que les témoins sains [109]. D'autres informations confirment le lien entre des niveaux sanguins bas de vitamine E et un risque accru de tout type de cancer du poumon. De même, de faibles concentrations de bêta-carotène dans le sang sont associées à un risque plus élevé de carcinome épidermoïde du poumon. Ces données suggèrent une interaction complexe entre le bêta-carotène, les vitamines A et E, le sélénium, et le risque de cancer du poumon [110]. D'autres études ont montré que la vitamine E peut freiner la prolifération des cellules et l'activation de la cascade de la kinase Erk (régulée par le signal extracellulaire) durant la phase de promotion du développement de tumeurs pulmonaires induites par l'uréthane chez la souris. Cet effet se produit indépendamment de son action antioxydante [111].

4. Vitamine D

Le terme de "vitamine D" recouvre deux composés : l'ergocalciférol, ou vitamine D2 présent dans l'alimentation, et le cholécalciférol, ou vitamine D3 produit par la peau sous l'action de rayons ultraviolets. La vitamine D n'est pas véritablement une vitamine. Il s'agit d'une pro-hormone liposoluble. Les deux formes de vitamine D sont importantes pour l'homme : la vitamine D2, et la vitamine D3. La vitamine D2 est synthétisée naturellement par les plantes. La vitamine D3 est synthétisée par l'organisme lorsque la peau est exposée aux rayonnements ultraviolets (principalement aux rayons UVB) du

soleil. Les vitamines D2 et D3 peuvent être produites chimiquement et utilisées comme suppléments. La vitamine D2 comme la vitamine D3 sont converties dans l'organisme en forme active de la vitamine D.

La vitamine D intervient dans un certain nombre de processus essentiels pour une bonne santé en :

- améliorant la force musculaire,
- renforçant le système immunitaire,
- contribuant à éviter les inflammations,
- favorisant l'absorption du calcium par l'intestin grêle,
- contribuant à maintenir un taux sanguin adéquat de calcium et de phosphate, essentiel pour la formation, la composition, la croissance et la réparation des os.

En plus de la minéralisation osseuse et du maintien de l'équilibre du calcium, la 25-dihydroxyvitamine D possède des fonctions physiologiques, dont la régulation de la croissance et la différenciation d'une grande partie des cellules normales et malignes [web54]. On sait que les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs à la vitamine D et que la vitamine D agit sur plus de 200 gènes dont certains sont impliqués dans le développement du cancer. La vitamine D agirait sur 4 mécanismes permettant au cancer de se développer :

- la diminution de la multiplication des cellules cancéreuses,
- la réduction du risque de prolifération de ces cellules en diminuant la vascularisation des cellules cancéreuses,
- l'inhibition de la transformation des cellules précancéreuses en cellules cancéreuses,
- l'induction de la mort de certaines cellules cancéreuses (apoptose).

Les propriétés anti-néoplasiques de la 25-dihydroxyvitamine D ont été mise en évidence dans des études *in vitro* sur des lignées de cellules malignes humaines de sein, prostate, pancréas, côlon, vessie, col de l'utérus, thyroïde, hypophyse, peau (carcinome épidermoïde, carcinome baso-cellulaire et mélanome, gliome, neuroblastome, leucémie et lymphome cellules). Les résultats de ces études indiquent que la 25-dihydroxyvitamine D et ses composés analogues sont capables de réduire la prolifération cellulaire (en

influençant l'arrêt de la croissance en phase G0/G1 du cycle cellulaire) et de promouvoir la différenciation cellulaire [web54].

Une autre méta-analyse, dont les résultats ont été publier en 2023, a souligné l'effet protecteur de la supplémentation en vitamine D contre une des formes de la maladie en particulier. La prise de la vitamine a été associée à une réduction de 46% de la mortalité liée aux cancers des voies respiratoires, qui touchent les poumons, la trachée, les bronches, le larynx, la cavité nasale [112].

Chez un sujet âgé atteint d'un cancer du poumon, la vitamine D peut avoir un rôle à jouer. Il est important de noter que la vitamine D peut avoir un impact positif sur la survie en cas de cancer, selon l'étude de Julien Venesson [web55]. En effet, la vitamine D a été associée à une réduction de la mortalité par cancer de 13%, selon Julien Venesson. Les personnes âgées doivent prendre 20 microgrammes (800 unités) de vitamine D chaque jour pour garder leurs os en bonne santé.

D'autre part, selon certaines études, la vitamine D peut freiner la croissance des métastases de cellules cancéreuses du poumon chez les animaux. De plus, elle est capable d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) et la migration des cellules malignes. Ces résultats de recherches passées suggèrent un rôle préventif possible de la vitamine D contre le cancer du poumon. Parallèlement, plusieurs études épidémiologiques ont examiné le lien entre la vitamine D et le risque de cette maladie [113]. Des recherches ont montré une association inverse entre des niveaux sanguins élevés de vitamine D [25(OH) D] et un risque réduit de cancer du poumon. L'apport en vitamine D (ou en calcium) est également lié à une diminution de ce risque. Cette protection semble particulièrement prononcée chez les non-fumeurs. De plus, des niveaux élevés de vitamine D sont associés à une réduction de la mortalité et à une amélioration de la survie pour les patients atteints de cancer du poumon [114].

La vitamine D agit dans les poumons en augmentant un peptide antimicrobien (cathélicidine), en réduisant la production de chimiokines, et en modifiant l'activation des cellules immunitaires (cellules dendritiques et lymphocytes T). Ces actions sont cruciales pour défendre l'organisme contre les infections et prévenir des maladies pulmonaires allergiques comme l'asthme. Des études montrent qu'un manque de vitamine D peut rendre plus vulnérable aux infections respiratoires virales et mycobactériennes. De plus, la vitamine D pourrait être importante pour le développement et le traitement de l'asthme [115].

En outre, une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society a examiné les effets des suppléments de vitamine D sur la fonction cognitive chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine D ont amélioré la fonction cognitive chez les participants âgés présentant une carence en vitamine D [116].

5. Vitamine B (B6 et le folate B9)

Les vitamines B, notamment la B6 et le folate (B9), ainsi que les enzymes apparentées, jouent un rôle fondamental dans la synthèse de l'ADN et la méthylation. Ce processus complexe, connu sous le nom de métabolisme du carbone 1, repose sur un réseau d'interactions entre les vitamines B, l'homocystéine et la méthionine. Ces interactions sont nécessaires à la génération de la S-adénosylméthionine (SAM), un composé clé pour toutes les réactions de méthylation. Les carences en vitamines B peuvent accroître les dommages à l'ADN et favoriser des mutations génétiques, tout en affectant l'expression des gènes par des méthylations aberrantes. Compte tenu de leur rôle crucial dans la préservation de l'intégrité de l'ADN et la régulation de l'expression génique, ces nutriments possèdent un potentiel significatif pour inhiber le développement du cancer, offrant ainsi une opportunité de moduler le risque de cancer via des modifications alimentaires. Il a été observé que des concentrations sériques plus faibles de vitamine B6 et de méthionine augmentaient le risque de cancer du poumon [117].

- **Vitamine "B" et cancer des poumons**

Les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) reçoivent couramment des traitements comme le cisplatine. Grâce à une recherche approfondie (criblage pangénomique par ARNsi), une équipe a découvert que le métabolisme de la vitamine B6 joue un rôle clé dans la façon dont les cellules réagissent au cisplatine, aussi bien en laboratoire que chez des organismes vivants. En aggravant un problème énergétique cellulaire (une « catastrophe bioénergétique ») qui implique la diminution du glutathion, la vitamine B6 augmente les dommages causés à l'ADN par le cisplatine. Cela rend un grand nombre de lignées cellulaires cancéreuses plus sensibles à l'apoptose (la mort cellulaire programmée). La vitamine B6 rend les cellules cancéreuses plus vulnérables à la mort cellulaire (apoptose) lorsqu'elles sont soumises à divers stress, y compris plusieurs chimiothérapies. Cet effet dépend de la pyridoxal kinase (PDXK), l'enzyme qui active la vitamine B6. En accord avec le rôle de la vitamine B6 dans les réponses au stress, une faible expression de la PDXK a été liée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dans deux études distinctes [118].

6. Vitamine B12

La vitamine B12 est importante pour la santé du système nerveux et la formation de globules rouges. Une étude publiée dans le Journal of the American Medical Directors Association a examiné les effets des suppléments de vitamine B12 sur la fonction cognitive chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine B12 ont amélioré la fonction cognitive chez les participants âgés présentant une carence en vitamine B12 [119].

La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une vitamine essentielle qui est impliquée dans plusieurs processus biologiques importants, notamment la synthèse de l'ADN, la formation des globules rouges, la régulation du métabolisme des acides gras et des acides aminés, et le maintien du système nerveux central [120], car elle permet de réduire la fatigue et l'épuisement, ce qui améliore les performances physiques et mentales [web56]. Elle est principalement trouvée dans les produits animaux, tels que la viande, le poisson, les produits laitiers et les œufs [120]. La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble essentielle pour le bon fonctionnement normal [120], et pour le maintenir de la santé globale du corps humain. Elle est essentielle pour le métabolisme et la fonction neuronale [121]. Plusieurs études ont suggéré que la carence en vitamine B12 peut être associée à un risque accru de maladies chroniques, y compris les maladies liées au vieillissement [121]. Plusieurs études ont montré que le vieillissement normal est associé à une diminution de la capacité d'absorption de la vitamine B12, ce qui peut entraîner une carence en cette vitamine chez les personnes âgées [122]. Cette carence peut causer une anémie, une neuropathie périphérique et d'autres problèmes de santé chez les personnes âgées [122]. Cette vitamine aide à améliorer la texture cutanée, à réduire l'apparence des rides et ridules, à hydrater en profondeur les cellules cutanées et à prévenir les dommages causés par le soleil aux cellules de la peau [121]. Elle protège également les cellules et le cerveau et contribue à la formation du sang [web57]. Une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society a montré que les personnes âgées qui ont une carence en vitamine B12 sont plus susceptibles de présenter des symptômes de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer. D'autres études ont également montré que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la fonction cognitive chez les personnes âgées. » [123].

- Plusieurs gènes sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine B12 et la régulation de son absorption dans l'organisme. Les variantes génétiques de ces gènes peuvent affecter la capacité d'une personne à absorber et à utiliser la vitamine B12, ce qui peut augmenter le risque de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées [124].

Par exemple, des variantes génétiques dans le gène transcobalamine II (TCN2), qui code pour une protéine impliquée dans le transport de la vitamine B12 dans le sang, ont été associées à une diminution de la concentration de vitamine B12 chez les personnes âgées. De même, des variants génétiques dans les gènes MTHFR et MTRR, qui sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique, ont été associés à un risque accru de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées [125]. Des recherches ont montré que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la fonction musculaire chez les personnes âgées. Une étude a montré que la supplémentation en vitamine B12 a augmenté la force musculaire et la vitesse de marche chez les personnes âgées souffrant de déficience en cette vitamine [126]. De plus, autres études ont également examiné l'effet de la vitamine B12 sur le vieillissement normal. Des études ont suggéré que la vitamine B12 peut jouer un rôle important dans le maintien de la santé mentale et physique chez les personnes âgées. Par exemple, une étude a révélé que les personnes âgées ayant des taux plus élevés de vitamine B12 avaient des performances cognitives supérieures à celles ayant des taux plus bas [127].

La vitamine B12 a également été associée à une meilleure santé osseuse chez les personnes âgées. Une étude menée par des chercheurs de l'Université de Californie à San Francisco a révélé que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la densité osseuse chez les femmes âgées [128]. Comme le prouvent plusieurs autres études du côté immunitaire ont montré que la vitamine B12 peut améliorer la fonction immunitaire chez les personnes âgées. Une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society a montré que la supplémentation en vitamine B12 peut améliorer la réponse immunitaire chez les personnes âgées [129]. La vitamine B12 a un effet bénéfique sur le vieillissement normal ; Cependant, il convient de souligner que la supplémentation en vitamine B12 doit être entreprise sous la supervision d'un professionnel de la santé et en tenant compte de la dose appropriée, car une surdose peut avoir des effets indésirables.

Les gènes jouant un rôle important dans la régulation du métabolisme et de l'absorption de la vitamine B12 dans l'organisme. Des mutations génétiques dans ces gènes peuvent affecter la capacité d'une personne à absorber et à utiliser la vitamine B12 et peuvent augmenter le risque de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées.

La vitamine B12 a tendance à être moins bien absorbée avec l'âge ; la carence en vitamine B12 se manifeste de plusieurs façons. Les personnes âgées touchées par cette carence peuvent souffrir d'anémie, une diminution de la production de globules rouges, ce qui entraîne une faiblesse et une grande fatigue. D'autres symptômes physiques tels que des crampes et même

de la constipation peuvent survenir. La vitamine B12 est essentielle au bon fonctionnement du cerveau, donc une carence peut entraîner des pertes de mémoire, des troubles de l'humeur, de l'irritabilité, etc [web32].

La carence en vitamine B12 est très difficile à reconnaître, du moins au début. L'anémie, qui provoque une fatigue extrême dans la plupart des cas, est un symptôme de ce dysfonctionnement. Des tests sanguins confirment une carence en vitamine B12 lorsqu'il y a certains résultats, tels qu'un faible nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Diminution de l'hématocrite (rapport du volume de globules rouges au volume sanguin) ou diminution de l'hémoglobine [web32]. Les facteurs de risque les plus courants de carence en vitamine B12 chez les personnes âgées sont : affaiblissement de la paroi de l'estomac ou faible acidité gastrique due à certains médicaments, les médicaments qui affectent l'absorption de la vitamine B12, en particulier la metformine (utilisée pour traiter le diabète), l'alcoolisme qui irrite l'estomac, chirurgie impliquant l'ablation partielle ou complète de l'estomac ou de l'intestin grêle, aussi autres conditions conduisant à une malabsorption de la vitamine B12, en particulier la maladie de Crohn ou l'anémie pernicieuse (maladie de Biermer) [web32]. Les personnes âgées présentant une carence en vitamine B12 doivent prendre des suppléments de vitamine B12 car il est difficile d'absorber la vitamine de la viande. Ils peuvent absorber les suppléments vitaminiques plus facilement [web32].

- *Anémie ferriprive et carence en vitamine B12*

La gastrite chronique atrophique fundique peut être causée par une carence en vitamine B12, qu'elle soit d'origine auto-immune (maladie de Biermer) ou liée à l'âge, ou par une carence en fer (par malabsorption due à l'achlorhydrie). Plus de 40 % des patients âgés de plus de 80 ans présentent une gastrite atrophique associée ou non à *H. pylori*, selon certaines études. Il est recommandé de réaliser des biopsies gastriques systématiques pour évaluer une AF et de mesurer la vitamine B12 [web50].

- *Cancer du poumon, et Vitamine B12*

Une étude antérieure a signalé une association entre la vitamine B₆ et B₁₂ suppléments et risque accru de cancer du poumon chez certaines personnes. L'étude de 2017 a analysé les données de 77,118 50 personnes ayant participé à l'initiative de recherche Vitamin and Lifestyle (VITAL), conçue spécifiquement pour examiner les liens possibles entre l'utilisation de suppléments et le risque de cancer. Les personnes étudiées étaient âgées de

76 ans et plus et ont été recrutées pour l'étude entre octobre 2002 et décembre 2012. Huit cent huit d'entre elles ont développé un cancer du poumon.

Les chercheurs ont examiné l'utilisation par les participants à l'étude de suppléments vitaminiques individuels et de suppléments multivitaminés au cours des 10 années précédentes afin d'identifier les différences entre les personnes qui ont développé un cancer du poumon et celles qui n'en ont pas développé. Ils n'ont trouvé aucun lien entre les suppléments de vitamines B et le risque de cancer du poumon chez les femmes. Cependant, ils ont constaté que les hommes qui prenaient de la vitamine B₆ et vitamine B₁₂ car les suppléments individuels présentaient un risque accru de cancer du poumon de 30 à 40 % par rapport à ceux qui ne prenaient pas ces suppléments individuels. Il est intéressant de noter qu'aucun risque accru n'a été observé chez les hommes qui prenaient des suppléments multivitaminés contenant de la vitamine B6 et vitamine B12. [Web53]. De plus, une analyse génétique (basée sur 8 variantes génétiques) a également indiqué que des concentrations de vitamine B12 génétiquement plus élevées étaient positivement liées à un risque accru de cancer du poumon. Plusieurs vitamines du complexe B ont été liées au risque de cancer. Dans cette étude, des niveaux élevés de vitamine B12 dans le sang ont été associés à un risque accru de cancer du poumon.

Les chercheurs ont d'abord mené une étude cas-témoins (où ils ont comparé des personnes atteintes de cancer à des personnes saines), puis ont validé leurs conclusions en utilisant une méthode appelée « randomisation mendélienne ». Cette méthode s'appuie sur des données génétiques provenant d'une très grande base de données de patients atteints de cancer du poumon et de personnes saines. Les auteurs concluent que ces résultats renforcent l'idée que des concentrations élevées de vitamine B12 circulante augmentent le risque de cancer du poumon [130].

1.4. Protéine AP2A1

Des chercheurs de l'Université d'Osaka, au Japon, ont publiés leurs travaux, dans la revue *Cellular Signaling* [131], révèlent le rôle clé d'une protéine, AP2A1, dans le processus de sénescence. Cette découverte ouvre la voie à des traitements qui pourraient inverser les effets du temps sur nos cellules, et par conséquent, sur notre organisme tout entier. Cette protéine, présente en plus grande quantité dans les fibres de stress des cellules sénescentes, pourrait jouer un rôle clé dans le vieillissement cellulaire. Pour vérifier cette hypothèse, les chercheurs ont modulé l'expression de la protéine AP2A1 dans des cellules

jeunes et âgées. Les résultats de ces expériences ont été surprenants. La suppression de l'expression d'AP2A1 dans les cellules âgées a entraîné une inversion de la sénescence et une revitalisation cellulaire. Inversement, l'augmentation de l'expression d'AP2A1 dans les cellules jeunes a accéléré le processus de sénescence. Ces observations suggèrent qu'AP2A1 agit comme un interrupteur entre les états "jeune" et "vieux" des cellules.

La sous-unité alpha-1 du complexe AP-2 est une protéine qui, chez l'homme, est codée par le gène *AP2A1* [132].

Ce gène code la sous-unité alpha-1 de l'adaptine du complexe de la protéine adaptatrice 2 (adaptateurs AP2) présent dans les vésicules recouvertes de clathrine. Le complexe AP-2 est un hétérotétramère composé de deux grandes adaptines (alpha ou bêta), d'une adaptine moyenne (mu) et d'une petite adaptine (sigma). Ce complexe fait partie de l'enveloppe protéique de la face cytoplasmique des vésicules recouvertes, qui relie la clathrine aux récepteurs des vésicules. L'épissage alternatif de ce gène produit deux variants de transcription codant deux isoformes différentes. Une troisième variante de transcription a été décrite, mais sa longueur totale n'a pas été déterminée [132].

Les chercheurs ont également découvert qu'AP2A1 interagit étroitement avec une autre protéine, l'intégrine $\beta 1$. Cette dernière permet aux cellules de s'ancrer à la matrice extracellulaire, un réseau de protéines qui les entoure. AP2A1 et l'intégrine $\beta 1$ se déplacent ensemble le long des fibres de stress. L'intégrine $\beta 1$ renforce l'adhésion des cellules au substrat, ce qui pourrait expliquer la taille accrue des cellules sénescentes. La forte corrélation entre l'expression d'AP2A1 et la sénescence cellulaire en fait un candidat prometteur comme marqueur du vieillissement cellulaire. De plus, le rôle actif d'AP2A1 dans le processus de vieillissement ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le cancer et les maladies liées à l'âge [131].

En outre, d'après l'étude de Daniel Thomas et ses collaborateurs, la protéine AP2A1, bien que connue pour son rôle dans le vieillissement et la sénescence cellulaire, a un rôle potentiel dans le cancer du poumon, particulièrement en lien avec l'endocytose et la résistance aux thérapies. La dysrégulation de l'AP2A1 a été associée à diverses maladies, dont le cancer, les maladies neurodégénératives et les infections virales. Cibler les mécanismes sous-jacents de l'endocytose médiée par la clathrine pourrait offrir une option thérapeutique révolutionnaire pour les pathologies où l'AP2A1 joue un rôle essentiel [web58].

1.5. Les Cytokines

L'IL-6 (Interleukine-6) et la CRP (Protéine C-réactive) sont des marqueurs inflammatoires qui peuvent être liés au cancer. L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, est souvent élevée chez les patients atteints de cancer et peut favoriser la croissance tumorale, la progression de la maladie et la résistance aux traitements. La CRP, un marqueur de l'inflammation aiguë, est souvent associée à l'IL-6 et peut être un indicateur d'une inflammation chronique, qui peut être impliquée dans le développement et la progression du cancer [133].

Les cytokines et la CRP (Protéine C-réactive) sont des marqueurs biologiques qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer et suivre le cancer du poumon, notamment dans le cadre de l'inflammation pulmonaire chronique qui est associée à un risque accru de cette pathologie. La CRP est une protéine inflammatoire dont les niveaux élevés peuvent indiquer un cancer ou une inflammation, et elle est souvent associée à un mauvais pronostic pour le cancer du poumon. Les cytokines, quant à elles, sont des molécules de signalisation qui jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire et l'inflammation, et certaines cytokines, comme le TNF- α et l'IL-6, pourraient être ciblées pour de nouvelles thérapies contre le cancer du poumon [134,135].

Comme citer dans les chapitres précédents, le vieillissement est un phénomène physiologique complexe se traduisant par une altération progressive de l'homéostasie cellulaire et tissulaire. Cette altération s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles et d'une sensibilité accrue aux maladies chroniques. Parmi les divers phénomènes associés au vieillissement, l'inflammation de bas grade chronique, bien connue sous le terme d'"inflammaging" [1] est susceptible de jouer un rôle majeur. Cette inflammation de bas grade semble persistante, même en l'absence d'infection aiguë, et être au cœur de la pathogenèse des atteintes liées à l'âge, et notamment des maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, les métaboliques, les maladies neurodégénératives (comme Alzheimer), le diabète de type 2, l'ostéoporose, et le cancer pour certains. Ainsi, par exemple, des concentrations plasmatiques élevées d'IL-6 et de protéine C-réactive (CRP) sont corrélées à un risque accru de mortalité toutes causes confondues chez les personnes âgées [136].

Cette inflammation chronique interfère également avec la régénération tissulaire, la réparation de l'ADN, et la signalisation hormonale, favorisant ainsi l'effondrement progressif de l'homéostasie [136].

Les biomarqueurs inflammatoires tels que l'IL-6, le TNF- α , la CRP lient le vieillissement biologique à l'aggravation des maladies liées à l'âge, ce qui est susceptible d'aveugler l'évolution de la sénescence et d'anticiper le vieillissement associé à la détection du vieillissement précoce (inflammation). Ce mécanisme est une cible thérapeutique dans la prise en charge des pathologies liées à l'âge [137].

Selon les différents travaux de recherches qui ont été réalisé jusqu'à récemment, les principales molécules impliquées dans cet état inflammatoire sont les cytokines pro-inflammatoires et notamment l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) ainsi que certaines protéines de phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP). Différentes études transversales et/ou longitudinales montrent que l'âge avancé est directement corrélé à la concentration circulante de ces biomarqueurs [138].

Ces molécules sont produites par des cellules immunitaires mais également par des cellules sénescentes, accumulées au fil du temps, qui ont adopté un phénotype de sécrétion inflammatoire, le SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype), et qui sécrètent ainsi en permanence diverses cytokines, chimiokines, protéases et facteurs de croissance [138].

Les cytokines, quant à elles, constituent un ensemble de protéines de signalisation cellulaire, majoritairement produites par les cellules immunitaires, qui occupent une place centrale dans la réponse inflammatoire. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6) ou l'interleukine-1 bêta (IL-1 β), sont régulièrement présentes à des concentrations toniques élevées dans le plasma des personnes âgées [139]. Ces molécules ont la double fonction d'agir comme médiateurs de l'inflammation, mais aussi de biomarqueurs de l'inflammation systémique à l'âge susceptible de la quantifier.

L'élévation chronique de ces cytokines entraîne un état pro-inflammatoire qui s'installe durablement dans le tissu cellulaire et contribue au dysfonctionnement des cellules immunitaires et des tissus cibles, en raison de l'impact pro-inflammatoire de l'IL-6 sur la réponse immunitaire, de sa neurotoxicité qui peut réduire les performances cognitives, ou de son rôle dans la sarcopénie et l'athérosclérose chez les personnes vieillissantes [140].

En effet, le profil inflammatoire mesuré par la concentration des cytokines circulantes peut être un prédicteur du risque de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées, justifiant leur utilisation comme marqueurs de l'inflammation dans les recherches consacrées au vieillissement. Ainsi, les cytokines pro-inflammatoires constituent des outils pertinents pour

apprécier l'état inflammatoire du vieillissement. Permettant de suivre le développement de l'inflammaging et de vérifier l'efficacité des traitements de modulation de l'inflammation chez le sujet âgé, leur quantification représente un outil de recherche original.

- **Interleukine-6 (IL-6)**

Les cytokines et les interleukines sont toutes deux des protéines qui jouent un rôle de messager dans le système immunitaire, mais les interleukines sont un sous-groupe spécifique de cytokines. Les cytokines sont des molécules de communication intercellulaire produites par divers types de cellules, y compris les cellules immunitaires, pour réguler et coordonner les réponses immunitaires. Les interleukines, quant à elles, sont des cytokines produites par les leucocytes (globules blancs) et sont classées comme telles pour leur rôle dans la communication entre ces cellules.

Les interleukines sont des cytokines regroupées sous cette terminologie sans parenté biochimique ni de fonction, mais classées par commodité au gré des découvertes. Le terme a été créé en 1979 quand on ne connaissait que deux interleukines (IL-1 et IL-2). Il a été découvert par la suite que les interleukines étaient produites par une large variété de tissus et cellules, et que, bien que regroupées sous cette terminologie par commodité, elles ne présentaient aucune parenté de structure ou de fonction. Elles ont été classées par un nombre au gré des découvertes. Au début 2006, 31 cytokines sont connues et dénommées sous l'intitulé « IL ».

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine multi-fonctionnelle dont le mode d'action contribue à réguler les réponses immunitaires, inflammatoires et hématopoïétiques. Synthétisée par plusieurs types cellulaires, en particulier les macrophages, les lymphocytes T, les fibroblastes et les cellules endothéliales, IL-6 est particulièrement impliquée dans les mécanismes d'inflammation aiguë et chronique [141].

Il s'agit d'un biomarqueur pro-inflammatoire de l'inflammaging puisque dans le cadre du vieillissement, sa concentration plasmatique augmente nettement chez les personnes âgées, révélant l'activation durable de la réponse immunitaire innée [138].

Ce taux soutenu d'IL-6 se relève en rapport avec les manifestations cliniques du vieillissement, notamment la sarcopénie, la fragilité, la cognition altérée ou encore le risque accru d'apparition des maladies cardiovasculaires et métaboliques [140].

Les propriétés physiopathologiques de l'IL-6 relèvent de sa capacité à activer la voie de signalisation JAK/STAT, produisant d'autres médiateurs inflammatoires et modifiant les fonctions des cellules immunitaires. L'IL-6 contribue aussi à équilibrer les réponses pro- et anti-inflammatoires, ce qui en fait un élément d'intérêt pour des interventions thérapeutiques orientées vers l'atténuation de l'inflammation chronique liée au vieillissement [142].

Dès lors, l'IL-6 est un biomarqueur nous permettant d'évaluer l'état inflammatoire systémique chez le sujet âgé et de suivre l'évolution des stratégies de lutte contre l'inflammaging.

- **Protéine C-Réactive (CRP)**

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë, principalement synthétisée par les hépatocytes en réponse à une stimulation par l'interleukine-6 (IL-6) et, en second lieu, par des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1 β . Elle est un biomarqueur systémique de l'inflammation largement utilisé en clinique, en recherche, pour sa sensibilité et sa rapidité d'élévation lors d'un processus inflammatoire aigu ou chronique [143].

L'élévation de la CRP a été associée à différents états de santé dans de nombreuses études épidémiologiques : état de santé physique (maladies cardiovasculaires), état de santé mental (dépression, troubles cognitifs), mortalité (gériatrie) [136].

La CRP exprime ce processus pathologique, dans le cas de comorbidités gériatriques chroniques, et contrairement à une inflammation aiguë, l'augmentation du taux de la CRP est modeste mais chronique, ce qui est la référence à un phénomène de vieillissement biologique. Une fois activée, la CRP a un rôle de signal mais aussi d'activation de l'immunité (activation du complément), et de modulation de l'activité phagocytaire des macrophages, survenu dans ce cas de figure de dysfonctionnement immunitaire des sujets âgés [136]. Ce type de réaction est fortement impliqué dans l'apparition des pathologies chroniques liées à l'âge, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, certains cancers, ou encore le déclin cognitif. En effet, la CRP est non seulement un marqueur passif de l'inflammation, mais elle intervient également dans la modulation de la réponse immunitaire par activation du complément et reconnaissance des agents pathogènes ou apoptotiques [138]. Selon plusieurs études longitudinales, des taux de CRP plasmatique élevés sont associés à une morbidité et une mortalité accrues chez les sujets âgés, ce qui en fait un outil diagnostique et pronostique pertinent pour l'évaluation de statu inflamatoire lié au vieillissement [144].

La CRP est en effet un biomarqueur largement utilisé dans des études épidémiologiques sur le vieillissement, en raison de sa stabilité et sa fiabilité, ainsi que de son lien avec d'autres médiateurs inflammatoires, permettant de déterminer la présence de profils inflammatoires à risque chez les personnes âgées.

- **Facteur de Nécrose Tumorale ALPHA (TNF- α)**

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est une cytokine pro-inflammatoire clé, principalement produite par les macrophages activés, mais également par d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les mastocytes. Il joue un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, par ses propriétés à induire la production d'autres cytokines pro-inflammatoires, activer l'endothélium vasculaire et faciliter la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation [137].

Le TNF- α exerce ses effets délétères en stimulant les récepteurs TNFR1 et TNFR2, entraînant la mise en place de signalisations pro-apoptotiques, une augmentation de production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ainsi qu'une dérégulation du métabolisme cellulaire. Ce dernier nous permet de nous adapter à nos choix nutritionnels en intervenant sur la signalisation de l'insuline et en favorisant une insulino-résistance tout en déclenchant un stress oxydatif et une sénescence [137].

Contextualisé dans le cadre du vieillissement, les concentrations circulantes de TNF- α augmentent progressivement, même en l'absence d'infection et de lésions aiguës, ce qui correspond à un état inflammatoire de bas grade inscrit dans le processus d'inflammaging, reconnu pour jouer un rôle prépondérant dans l'initiativité des maladies chroniques liées à l'âge, parmi lesquelles figurent les maladies cardiovasculaires, les pathologies neurodégénératives (telles que la maladie d'Alzheimer), le diabète de type 2 ou certains cancers [137]. Le TNF- α est également impliqué dans l'induction de la sénescence cellulaire en continuité avec un affaiblissement de la fonction au niveau immunitaire et tissulaire. De ce fait, le TNF- α est non seulement un médiateur de l'inflammation, mais il pourrait également être un biomarqueur du statut inflammatoire systémique des personnes âgées, avec une mesure sanguine pouvant modéliser l'évolution du vieillissement inflammatoire en vue d'un dépistage précoce du statut à risque de survenue de comorbidités liées à l'âge [137].

Pour résumer, leTNF- α (facteur de nécrose tumorale alpha), IL-6 (interleukine-6) et CRP (protéine C-réactive) sont des marqueurs inflammatoires et acteurs des modifications

physiopathologiques observées chez les individus vieillissants, et aussi ces molécules sont souvent augmentées dans le cancer du poumon et peuvent avoir un impact sur la progression tumorale et la réponse aux traitements [145].

1.6. La progastrine circulante (hPG80)

La progastrine est une protéine intracellulaire de 80 acides aminés et le précurseur de la gastrine, une hormone gastrointestinale produite par les cellules G de l'antre gastrique [146]. La fonction principale de la gastrine est de réguler la sécrétion acide [147]. Au cours de la digestion, seule la gastrine est libérée dans le sang et stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac ainsi que celle d'enzymes digestives pancréatiques. Chez l'humain, la progastrine est codée par le gène GAST [web59]. La progastrine est principalement exprimée dans les tissus de l'estomac.

"hPG80" désigne la version extracellulaire et oncogénique de la progastrine. Ce nom apparaît pour la première fois en janvier 2020 [148]. Jusqu'à cette date, les publications scientifiques font référence à la seule désignation de *progastrine*, sans nécessairement préciser explicitement s'il est question de progastrine intracellulaire (dans le cadre de la digestion) ou extracellulaire (circulante et détectable dans le plasma) dans le cadre pathologique tumoral.

Les récentes avancées technologiques couplées à l'amélioration de notre compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires liés au développement des cancers ont permis une meilleure prise en charge globale des patients. Parmi les biomarqueurs nouvellement identifiés tels que l'ADN tumoral circulant ou les cellules tumorales circulantes, hPG80 (la progastrine circulante), facile à détecter et à quantifier par un simple test ELISA, pourrait devenir un nouvel outil de routine clinique en oncologie, si les études prospectives en cours validaient son utilité. En effet, d'une part, la protéine hPG80 a été retrouvée dans le sang de patients atteints de différentes tumeurs (cancer colorectal, du pancréas, du foie, du poumon, de l'estomac, du rein) à des concentrations significativement plus élevées que chez des donneurs sains, et d'autre part, des résultats suggèrent une potentielle association entre les variations longitudinales de son taux et l'efficacité des traitements anti-cancers dans des cancers digestifs et hépatocarcinomes. Par ailleurs, hPG80 pourrait être un facteur pronostique de survie globale dans le cancer du rein métastatique (CRM) et dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). Si ces hypothèses étaient validées, hPG80 pourrait participer à mieux stratifier les patients selon le pronostic de la maladie, et également devenir un outil éventuel de suivi de la rechute et de la prédiction des réponses aux traitements. Des études prospectives de validation sont en cours [148].

2. L'INACTIVATION DU CHROMOSOME X

L'inactivation du chromosome X et son lien avec le cancer de poumon sont complexes et ne sont pas encore entièrement compris. Il n'existe pas de lien direct et direct entre l'inactivation du chromosome X et l'apparition du cancer de poumon. L'inactivation du chromosome X est un processus normal chez les femmes pour compenser la double dose de gènes sur ce chromosome. Cependant, certaines études suggèrent que des anomalies dans ce processus, comme l'inactivation biaisée (où un chromosome X est plus souvent inactivé que l'autre) ou la réactivation de gènes du chromosome X inactif, pourraient être impliquées dans le développement de certains cancers, y compris le cancer de poumon [web60]

3. MITOCHONDRIES

Les mitochondries, présentes dans toutes les cellules eucaryotes, sont entourées d'une double membrane. La membrane externe est riche en récepteurs hormonaux, tandis que la membrane interne contrôle la chaîne de transport des électrons. En collaboration avec les micro-organismes, les mitochondries assurent six fonctions fondamentales : la régulation de l'homéostasie ionique, la biogénèse, la transduction des signaux cellulaires, le métabolisme énergétique, les réactions redox, ainsi que la régulation de la mort cellulaire. Ensemble, ces fonctions jouent un rôle déterminant dans le maintien de la santé globale de l'organisme. Un dysfonctionnement mitochondrial est ainsi lié à de nombreuses pathologies humaines, notamment au cancer et au vieillissement. Des recherches antérieures ont établi que les mitochondries constituent un régulateur central des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires, contrôlées par diverses voies antioxydantes. La voie du phosphate de pentose, par exemple, génère près de 60 % du NADPH, molécule essentielle à la neutralisation des ROS. En cas de dysfonctionnement mitochondrial, notamment dans les cellules tumorales, la production de ROS devient excessive. Leur accumulation peut alors endommager les macromolécules biologiques, accélérer la sénescence cellulaire et déclencher l'apoptose. Par ailleurs, la fission et la fusion mitochondrielles sont des processus clés pour préserver la fonctionnalité des mitochondries et des cellules. Les modifications dynamiques de la morphologie et de la structure interne des mitochondries influencent directement leur capacité à assurer la phosphorylation oxydative et à répondre aux besoins énergétiques cellulaires. Un déséquilibre dans cette dynamique mène inévitablement à un dysfonctionnement. De nombreuses études suggèrent ainsi que cibler les mitochondries afin d'interrompre l'apport énergétique des cellules cancéreuses représente une piste thérapeutique prometteuse contre le cancer [149].

4. FASTKD2 [149].

Appartenant à la famille des protéines portant un domaine de kinase FAST (FASTKD). Des recherches antérieures ont démontré que FASTKD3, un autre membre de cette famille, joue un rôle clé dans la respiration mitochondriale, en interagissant avec les éléments de la machinerie de traduction mitochondriale et certaines voies métaboliques. Des données indiquent que FASTKD2 interagit avec plusieurs transcrits mitochondriaux, tels que l'ARN 16S, ainsi que les ARNm de MT-ND6 et MT-CO2, contribuant ainsi à leur maturation et à leur expression. Cette protéine est également indispensable à la formation des ribosomes mitochondriaux. Une étude menée sur des cellules d'hépatome a suggéré que la diminution de l'expression de FASTKD2 pourrait être en partie responsable des effets cellulaires induits par la DHEA. En effet, la baisse de FASTKD2 observée après traitement à la DHEA, et la capacité de sa surexpression à atténuer l'inhibition de la prolifération cellulaire, appuient l'idée que FASTKD2 constitue une cible fonctionnelle de la DHEA. Néanmoins, le rôle précis de FASTKD2 dans le cancer du poumon non à petites cellules demeure encore peu élucidé.

La DHEA a régulé l'expression de FASTKD2, a favorisé la fusion mitochondriale et inhibé la division mitochondriale, et favorise la fusion mitochondriale et inhibe la division mitochondriale en régulant l'expression de FASTKD2. FASTKD2 est un prédicteur de l'adénocarcinome pulmonaire et un indicateur pronostique indépendant de la survie spécifique de l'adénocarcinome pulmonaire

La DHEA agit sur la dynamique mitochondriale dans le cancer du poumon en réduisant l'expression de la protéine FASTKD2. Cette régulation négative entraîne une diminution de la fission mitochondriale et une stimulation de la fusion, ce qui se traduit par une baisse des protéines associées à la fission, telles que DRP1 et MFF, et une augmentation des protéines impliquées dans la fusion, notamment MFN1, MFN2 et OPA1. Ce déséquilibre affecte l'homéostasie cellulaire, provoquant une accumulation de radicaux libres (ROS) dans les cellules tumorales, inhibant ainsi leur prolifération et déclenchant l'apoptose par la voie mitochondriale. Par ailleurs, la DHEA freine le métabolisme glycolytique en inhibant l'enzyme G6PDH, ce qui accentue le stress oxydatif mitochondrial. L'ensemble de ces effets contribue à ralentir la progression tumorale et à améliorer la survie des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire. En modulant FASTKD2 et la dynamique mitochondriale, la DHEA représente ainsi une piste thérapeutique prometteuse contre le cancer du poumon.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et perspectives

En Algérie, le registre du cancer de poumon en janvier 2023 montre une incidence élevée, avec un taux de 17,7/100 000 habitants chez les hommes et 2,9/100 000 chez les femmes, et selon le registre du cancer de la région de Sétif, le cancer du poumon est le cancer le plus répandu chez les hommes et la première cause de mortalité par cancer dans notre pays. La recherche clinique sur le dépistage en Algérie est malheureusement freinée par le scepticisme des Autorités de Santé. Dans le monde, l'attitude diffère entre les États-Unis et le Canada qui ont fait de ce dépistage une de leur priorité ; Plusieurs essais randomisés ont démontré qu'une stratégie de dépistage par scanner thoracique faiblement dosé sans injection de produit de contraste, diminue la mortalité par cancer broncho-pulmonaire et la mortalité globale dans une population à risque. En France et en Europe, plusieurs sociétés savantes se sont prononcées pour la réalisation de ce dépistage chez des individus éligibles. En France, les critères d'éligibilité retenus sont : âge entre 50 et 75 ans, fumeur à plus de 20 paquet-années, actif ou sevré depuis moins de 15 ans.

Chez les personnes âgées atteintes de cancer du poumon, les perturbations moléculaires peuvent être dues à plusieurs facteurs, notamment le cancer lui-même, les traitements et les modifications physiologiques liées à l'âge.

Le travail sur le cancer de poumon chez le sujet agé est très complexe, parce que son but ne devrait pas être non seulement d'arrêter ou d'inverser ce processus immuable mais aussi de définir le paysage moléculaire des veuilles cellules qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge.

D'après notre étude théorique sur le lien : Cancer de poumon et biomarqueurs chez le sujet agé, il nous apparaît, que la réalisation d'un travail pluridisciplinaire s'avère très nécessaire, pour répondre à cette question.

Résumé

Résumé

Le cancer bronchique occupe depuis longtemps la première place dans le classement des causes de décès par cancer dans le monde. Ce mauvais pronostic s'explique par un diagnostic fait à un stade métastatique chez la moitié des patients. L'inflammation qui est liée au vieillissement, a un lien étroit avec le cancer du poumon selon certains travaux, qui ont prouvé que l'inflammation, notamment l'inflammation chronique, est un facteur de risque important pour le développement et la progression de ce type de cancer.

Différents travaux scientifiques réalisés à ce jour, ont montré l'émergence des perturbations moléculaires chez les personnes âgées atteintes de cancer du poumon, ainsi que l'influence de certaines de ces molécules (considérer comme biomarqueurs), en cas de "supplémentation" sur la thérapie (d'une façon positive et/ou négative. L'Analyse de ces marqueurs biologiques est donc devenue incontournable aujourd'hui, à la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules aux différents stades de la maladie.

Pour ces raisons, l'objectif de cette étude a été de déterminer les taux plasmatiques de la vitamine B12 ainsi que celui de la DHEA et la protéine AP2A1, chez la personne âgée de 60 ans et plus atteinte d'un cancer du poumon (avant et après traitement) dans une population de l'Est-Algérien.

Et vu la durée réduite qui est accordé pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et matériels au niveau du laboratoire central de Biochimie (CHUC), on a opté pour une approche théorique ; sachant qu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore

recue

Mots Clés :

Biomarqueurs -Cancer de Poumon- Sujet âgé

Summary

Lung cancer has long held the top position in the ranking of cancer-related deaths worldwide. This poor prognosis is explained by the fact that half of the patients are diagnosed at a metastatic stage. Inflammation, which is linked to aging, has a close connection to lung cancer according to some studies, which have proven that inflammation, particularly chronic inflammation, is a significant risk factor for the development and progression of this type of cancer.

Various scientific studies conducted to date have shown the emergence of molecular disturbances in elderly individuals with lung cancer, as well as the influence of some of these molecules (considered biomarkers) in cases of "supplementation" on therapy (in a positive and/or negative manner). Therefore, the analysis of these biological markers has become essential today in the management of non-small cell lung cancer at different stages of the disease.

For these reasons, the objective of this study was to determine the plasma levels of vitamin B12, DHEA, and the protein AP2A1 in individuals aged 60 and older with lung cancer (before and after treatment) in a population from Eastern Algeria.

Given the limited time allocated for the completion of the thesis, and also due to the lack of reagents and materials in the central Biochemistry laboratory (CHUC), an alternative approach was chosen.

Keywords :

Biomarkers - Lung Cancer - Elderly Subject

ملخص

يتعلق سرطان الرئة منذ فترة طويلة المرتبطة الأولى في قائمة أسباب الموفاة بالسرطان عالمياً. يعزى هذا التشخيص السببي إلى انتشاره المرض في مرحلة متقدمة مع وفاة نصف المرضى. وهذاً لبعض الدراسات، يوجد ارتباط وثيق بين الالتهاب المرتبط بالتقدمة في العمر وسرطان الرئة، حيث أثبتت هذه الدراسات أن الالتهاب، وخاصة الالتهاب المزمن، هو عامل خطير مهم لتطور وتفاقم هذا النوع من السرطان.

أظهرت العديد من الأبحاث العلمية حتى الآن وجود اضطرابات جزيئية لدى كبار السن المصابة بسرطان الرئة، كما وبينت تأثير بعض هذه الجزيئات (التي تعتبر مؤشرات حيوية) في حالة "الالتهاب" على العلاج (سواء بشكل إيجابي أو سلبي). لذلك أصبح تحليل هذه المؤشرات الحيوية أمراً لا غنى عنه اليوم في متابعة حالات سرطان الرئة غير صغير الخلايا في مراحل المرض المختلفة.

لهذه الأسباب، كان المدحوم من هذه الدراسة هو تحديد المستويات اللازمية لفيتامين B12 ، وكذلك DHEA وبروتين AP2A1 لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 60 عاماً فأكثر والمصابين بسرطان الرئة (قبل العلاج وبعدة) في حين من شرق البرازيل.

الكلمات المفتاحية:

المؤشرات الحيوية - سرطان الرئة - كبار السن

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Franceschi, C., Bonafè, M., & Valensin, S. (2006). Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosénescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), 244–254.
2. Franceschi.C et al. (2007). Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1114(1), 40–54.
3. Harry J. de Koning et al. Réduction de la mortalité due au cancer du poumon grâce au dépistage par tomodensitométrie volumique dans un essai randomisé. (29 janvier 2020). N Anglais J Med 2020 ; 382 : 503 – 513. VOL. 382 N° 6.
4. Serres, M., & Farouki, N. (Dir.). (1997). Le Trésor, Dictionnaire des sciences. Flammarion.
5. Jin K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging and disease*, 1(2), 72–74
6. Belabed, D., Gherbi, H., Hadji, L., & Makhlof, C. (2023). Le vieillissement et ses altérations Génétiques et Biologiques [Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine.]
7. Fontanilla, P., Willaume, S., Thézé, B., Moussa, A., Pennarun, G., & Bertrand, P. (2020). Le vieillissement : Une histoire de dommages de l'ADN, d'enveloppe nucléaire altérée et d'inflammation ?
Médecine/Sciences, 36(12), 1118–1128. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020227>
8. Collège National des Enseignants de Gériatrie. (2008-2009). Le vieillissement humain. Université Médicale Virtuelle Francophone
9. Guilbaud, A., Mailliez, A., & Boulanger, É. (2020). Vieillissement : Une approche globale, multidimensionnelle et préventive.
Médecine/Sciences, 36(12), 1173–1180. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020224>
10. Frigah, K. (2015). Étude moléculaire du cancer broncho-pulmonaire dans la région de Constantine : Polymorphisme C677T de la MTHFR [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine.]
11. BOUGHENAMA, H., & ZINE, I. (2023). Profil épidémiologique, pathologique et thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire au niveau du centre anti-cancer Ouargla (Janvier 2020 – Avril 2023) [Mémoire de doctorat en médecine, Centre universitaire de Ouargla.]

Références Bibliographiques

12. Mazouzi, C., Kerboua, E., Aftis, R., Ferrah, N., Khaled, S., Hamdi-Cherif, M., & Bouzid, K. (2021). Le cancer du poumon : Épidémiologie et facteurs de risques. *El Hakim – Revue Médicale Algérienne*, 6(37).pp10 https://elhakim.net/wp-content/uploads/2021/09/1_Cancer_du_poumon.pdf
13. L. Li *et al.* Prévisions et prévisions du vieillissement et du fardeau du cancer à l'échelle mondiale : analyse des données de GLOBOCAN et de l'étude sur la charge mondiale de morbidité. Centre national du cancer J. Natl. (2024)
14. R. Elias *et al.* Vieillissement, sénescence immunitaire et immunothérapie : une revue complète Séminaire d'oncologie (2018)
15. KP Loh *et al.* Une évaluation adéquate permet d'obtenir des soins appropriés- le rôle de l'évaluation et de la prise en charge gériatriques chez les personnes âgées atteintes de cancer : un document de position du groupe de travail ESMO/SIOG sur le cancer chez les personnes âgées Ouverture de l'ESMO (2024).
16. Vallet, H., Fali, T., & Sauce, D. (2019). *Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique / Aging of the immune system : From fundamental to clinical data*. La Revue de Médecine Interne, 40(2), 105-111.
17. M. Hamaker *et al.* Évaluation gériatrique dans la prise en charge des patients âgés atteints de cancer : une revue systématique (mise à jour).J Geriatr Oncol (2022).
18. S. Zhao *et al.* État actuel des essais cliniques sur le cancer et disparités d'âge parmi les participants les plus fréquents aux essais sur le cancer BMC Cancer (2024).
19. R. Prathap *et al.* La prévalence croissante du cancer chez les personnes âgées : une enquête sur les tendances épidémiologiques Médicament contre le vieillissement (Milton) (2024)
20. Gillain, S., Gennigens, C., Sautois, B., Polus, M., Bonnet, C., Fillet, G., & Jerusalem, G. (2004). Traitement du cancer du sein chez la personne âgée. *Revue Médicale Suisse*, 62, 1618–1621.
21. Cancer Research UK. (2025, 2 mai). Risk and causes of prostate cancer.
22. López-Otín C. et al. (2013). "The hallmarks of aging". *Cell*, 153(6), 1194– 1217.
23. Pawelec G. (2017). "Immunosenescence and cancer". *Biogerontology*, 18(4), 717–721.

24. Fulop T. et al. *Frontiers in Immunology*, (2021). 12, 693062.
25. Montecino-Rodriguez E. et al. "Causes, consequences, and inversion of immune systemaging". *Journal of Clinical Investigation*, (2013). 123(3), 958–965.
26. Moskowitz D. M. et al. (2017). "Epigenomics of human CD8 T cell differentiation and aging". *Science Immunology*, 2(8), eaag0192.
27. Desdín-Micó G. et al. (2020). "T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence". *Science*, 368(6497), 1371–1376.
28. Derhovanessian E. et al. (2009). "CMV and immunosenescence: from basics to clinics". *Immunity & Ageing*, 6(1), 1–9.
29. Meydani S. N. et al. (2004). "Nutrition, aging, and the immune response". *Nutrition Reviews*, 62(suppl 1), S295–S299.
30. O'Toole P. W., Jeffery I. B. (2015). "Gut microbiota and aging". *Science*, 350(6265), 1214–1215
31. Bauer M. E., Fuente M. (2016). "The role of oxidative and inflammatory stress and ongoing viral infections in immunosenescence". *Mechanisms of Ageing and Development*, 158, 27–37.
32. Poli, C., et al. (2016). Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaireImmune system and aging. *Revue Francophone des Laboratoires*, (484), 65–75.
33. Ouellette, M. M., & Savre-Train, I. (2000). *Les télomères et le vieillissement des cellules*. Médecine/Sciences, 16(5), 473–480.
34. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med* 2011 ; 32 : 159-221.
35. Marchal.J et al.,: Effects of chronic calorie restriction or dietary resveratrol supplementation on insulin sensitivity markers in a primate, *Microcebus murinus*. *PLoS One* 7(3):e34289. Epub 2012 Mar 30.
36. Waziry. R et al., Effet de la restriction calorique à long terme sur les mesures de méthylation de l'ADN du vieillissement biologique chez les adultes en bonne santé de l'essai CALERIE. *Vieillissement de la nature* volume 3, pages248–257 (2023).
37. Pesch B et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012 ; 131(5) :1210-9.
38. Clinton.SK, Giovannucci. EL, Hursting. SD., The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer : Impact and Future Directions. *J Nutr*. 2020 ; 150(4) :663-71.

39. European Society for Medical Oncology (ESMO). Thoracic Tumours: Essentials for Clinicians, 2nd edition. 2019.
40. Bueno. M *et al.*, (2020). Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Redox Biology*, 33, 101509. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101509>
41. Duchemann et al. (2023). Cancers pulmonaires associés à une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante : Lung cancers associated with fibrosing interstitial lung disease. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 15(2, Suppl. 1), 2S214–2S221. [https://doi.org/10.1016/S18771203\(23\)00162-3](https://doi.org/10.1016/S18771203(23)00162-3).
42. Djouadi, F., & Mouillet-Richard, S. L'acide méthylmalonique: Un nouveau lien entre vieillissement et progression tumorale. *Médecine/Sciences*, 37(12), 1176. (2021) <https://doi.org/10.1051/medsci/2021174>.
43. Ilter, D., & Gomes, A. P. Age-induced metabolic reprogramming underlies cancer progression. *Molecular & Cellular Oncology*, 8(2), e1876506. (2021). <https://doi.org/10.1080/23723556.2021.1876506>.
44. Gomes, A. P., *et al.* Age-induced methylmalonic acid accumulation promotes tumor progression. *Nature*, 585(7824), 283–287(2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2630-0>.
45. Pellegrin. F. Effets et mécanismes de la modulation de l'activité de la télomérase sur la transformation myofibroblastique induite par l'exposition au TGF-beta1.pp(35-52-53-55-56-58-89). Thèse de doctorat. Dumas. (2018). <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02066597v1>.
46. Ouzounova, M., & Puisieux, A. Transition épithélio-mésenchymateuse et cellules d'origine des cancers. *Bulletin du Cancer*, 104(12), 1068– 1071.(2017). <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.011>.
47. Salton, F., Volpe, M. C., & Confalonieri, M. Transition épithéliale mésenchymateuse dans la pathogenèse de la fibrose pulmonaire idiopathique. *Medicina*, 55(4), 83. (2019). <https://doi.org/10.3390/medicina55040083>
48. Zendah, I., Belkhir, D., Moussa, C., & Ghedira, H. Facteurs prédictifs de cancers bronchopulmonaires chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(1), 235–236.(2020). <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.523>.
49. Leonardi et al. Vieillissement: de l'inflammation au cancer. *Immunity & Ageing*, 15, 1. (2018). <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0112-5>.

Références Bibliographiques

50. Tabuto, M. L'inflammation de bas grade dans les pathologies chroniques : causes, conséquences, Prévention et prise en charge [Mémoire de master. Dumas. (2025). <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04956013v1>.
51. Liu, M., Zhu, B., & Li, Q.-J. Signalisation de l'IL-1 dans le vieillissement et le cancer: une boucle de rétroaction inflammatoire dévoilée. *Cell*, 42(11), 1820–1822. (2024). <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.09.015>.
52. Matthew et al. Hematopoietic aging promotes cancer by fueling IL-1 α - driven emergency myelopoiesis. *Science*, 386(6720). (2024). <https://doi.org/10.1126/science.adn0327>.
53. Stripp, B. R., & Reynolds, S. D. Clara cells. Encyclopedia of Respiratory Medicine (pp. 471–478). (2006). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12370879-6/00080-6>
54. Olaussen, K. A. Contribution à l'étude de marqueurs de la carcinogenèse bronchique et analyse de facteurs prédictifs du bénéfice de la chimiothérapie Thèse de doctorat, Université Paris XI]. (2006). Md5:9c84a15d8b48eb5d95c35f7ff847bb15.
55. Molina. R et al. Usefulness of serum tumor markers, including ProGRP, in patients with lung cancer : correlation with histology – Tumor Biol (2009);BO:121-129.
56. Seccareccia D. L'hypercalcémie reliée au cancer. Canadian Family Physician, 56(3).(2010)., e90– e92. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2837702/>.
57. Pîslaru, A. I et al. Lung Cancer: New Directions in Senior Patients Assessment. Geriatrics, 9(4), 101.(2024).. <https://doi.org/10.3390/geriatrics9040101>.
58. Lin.Yet al. Characteristics and Prognostic Analysis of 69 Patients With Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. Am J Clin Oncol. juin 2016;39(3):215-22.
59. Guinde, J. Lamines et cancer broncho-pulmonaire : biomarqueurs et facteurs clés dans le processus Métastatique [Thèse de doctorat]. (2018). Dumas. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02615324v1>.
60. Saibi, A., & Moundas, L. Profil épidémiologique des cancers bronchopulmonaires dans une population de l'Est Algérien, génétique et outils thérapeutiques innovants. Mémoire présentée en vue de l'obtention d'un master en génétique moléculaire, Université des Frères Mentouri Constantine(2022).
61. Dubus, P. CDK4, cible thérapeutique des adénocarcinomes pulmonaires porteurs d'une mutation de l'oncogène KRAS. Médecine/Sciences, 26(12), 1023–1025. (2010). <https://doi.org/10.1051/medsci/201026121023>.
62. Morin, C., & Mazières, J. (2025). Cancers du poumon avec addictions rares : RET, ROS-1, MET, HER2 et BRAF [Lung cancers with rare oncogenic drivers: RET, ROS-1, MET, HER2 and BRAF]. Bulletin du Cancer, 112(3, Suppl. 1), 3S117–3S126. [https://doi.org/10.1016/S00074551\(25\)00165-1](https://doi.org/10.1016/S00074551(25)00165-1).

63. Perrone et al. (2022). Multicenter observational study on metastatic nonsmall cell lung cancer harboring BRAF mutations: Focus on clinical characteristics and treatment outcome of V600E and non-V600E subgroups. *Cancers*, 14(8), 2019. <https://doi.org/10.3390/cancers1408201>.
64. Zepeda-Lopez et al. (2016). BRAF Mutation (V600E) Prevalence in Mexican Patients Diagnosed with Melanoma. *Case Reports in Oncology*, 9(1), 241–245. <https://doi.org/10.1159/000445939>.
65. Śmiech, M., Leszczyński, P., Kono, H., Wardell, C., & Taniguchi, H. (2020). Emerging BRAF Mutations in Cancer Progression and Their Possible Effects on Transcriptional Networks. *Genes*, 11(11), 1342. <https://doi.org/10.3390/genes1111134>.
66. Gandhi, S., Gupta, I., Menia, R., & Kumar, R. (2023). Molecular pathology of lung cancer. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.109598>.
67. Giacinti, C., & Giordano, A. (2006). RB and cell cycle progression. *Oncogene*, 25(38), 5220–5227. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209615>.
68. Gendarme. S et al. Le rôle déterminant des comorbidités dans le dépistage organisé du cancer du poumon : une analyse post hoc des études NLST et PLCO. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. Volume 17, Issue 1, January 2025, Page 17.
69. Couraud. S et al. Le dépistage du cancer du poumon. *Revue-desmaladies-Respiratoires Actualités*. Volume 16, numéro 2, supplément 1, octobre 2024, pages 2S27-2S33
70. LE Hendriks et al., Cancer du poumon non à petites cellules métastatique dépendant des oncogènes : lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. Ann Oncol (2023).
71. J Mateo et al., Un cadre pour classer les altérations génomiques comme cibles pour la médecine de précision du cancer : l'échelle ESMO pour l'action clinique des cibles moléculaires (ESCAT). Ann Oncol. (2018)
72. MF Mosele et al., Recommandations pour l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) pour les patients atteints d'un cancer avancé en 2024 : un rapport du groupe de travail sur la médecine de précision de l'ESMO. Ann Oncol. (2024).
73. J Adam et al., Étude d'harmonisation multicentrique pour le test IHC PDL1 dans le cancer du poumon non à petites cellules. Ann Oncol. (2018)
74. C Belli et al., Recommandations de l'ESMO sur les méthodes standard de détection des fusions et mutations du gène RET dans la pratique quotidienne et la recherche clinique. Ann Oncol. (2021).

Références Bibliographiques

75. Innominé. PF., Spiegel. D., Lévi. F. Système circadien et symptômes associés au cancer. Médecine du Sommeil. Volume 11, numéro 2, avril/juin 2014, pages 84-90.
76. Melmed, S. (2016). Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *Journal of Clinical Investigation*, 126(4), 1231-1241.
77. Charles Henry. Cottart., Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose C. R. Biologies 332 (2009) 433–447 france.elsevier.
78. Benoit R Gauthier *et al.* (2020 Oct 13). Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. 19(11):e13260. doi: 10.1111/ace.13260
79. Jue Lina, Elissa Epelb. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. doi: 10.1016/j.arr.2021.101507
80. Stacy Lu. (October 2014). How chronic stress is harming our DNA. Vol 45, No. 9. page 28).
81. Elissa S. *et al.* (December 1, 2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. 101 (49) 17312-17315]
82. Khosla S. et al. "Estrogen and the human skeleton." *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ; 97(12) : 4,853-64
83. Sherwin B.B. "Estrogen and cognitive aging in women." *Neuroscience.* 2006 ; 138(3) :1021-6
84. Sylvain Mimoun, Lucien Chaby. (2008). Le vieillissement masculin et ses multiples facettes. (n° 49), pages 73 à 83
85. christoph Eisenerger *et al.*, ,June 2011 .The rôle of testosterone in social interaction
86. Walter Hubert. Effets psychotropes de la testostérone (1998). pp 51–71. Ed : Eberhard Nieschlag and Hermann M. Behre
87. K. Raskin., S. Mhaouty-Kodja., Testostérone et contrôle central de l'érection. (2011) .Revue : Andrologie-21
88. Christina Latreille. La relation entre le niveau de testostérone et le sommeil chez les hommes. Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise en psychologie (Septembre 2017). Université de Montréal. Faculté des arts et des sciences .Département de psychologie.
89. Y Touitou *et al.*, Mélatonine et vieillissement - Thérapie (Paris). (1998), Vol 53, Num 5, pp 473-478.

Références Bibliographiques

90. Abhishek S. Prayag *et al.*, Le vieillissement modifie la contribution des photorécepteurs impliqués dans la suppression de la mélatonine chez l'humain. Médecine du Sommeil. Tome 19, Numéro 1, (mars 2022). Page 63.
91. Zhiqiang Ma et al. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. (2016). Oncotarget, Vol. 7, No. 29
92. Young J. Faut-il prescrire la DHEA ? - Rev. Praticien - 2003 ; 15 (10) : 1049-53
93. POLONOVSKI. Michel. Biochimie médicale, fascicule 1. Ed : Masson et Cie (1 janvier 1972) - 255 p.
94. LEGRAND. S et al. Dehydroepiandrosterone Replacement Administration : Pharmacokinetic and Pharmacodynamie Studies in J-1 calthy Elderly Subjects Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 2000 - (85) : 3208-32 16.
95. Balanger. A et al. Changes in serum concentrations of conjugates and unconjugated steroids in 40 to 80-year old men - J. Clin. Endocrinol. Metab. -1994; 79 (4): 1086-1090.
96. Haden S.T., Glowacki J., Hurwitz S. Effect of age on serum dehydroandrosterone sulfate, IGFl, and IL6 levels in women-Calcif. Tissue Int. (2000) ; 66 (6) : 414-8
97. Mazat. L. et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a Cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10 years mortality-PNAS. (2001); 98 (14)
98. Yumeng Zhang et al. (2024). High Pretreatment DHEA Is Associated with Inferior Immunotherapy Response in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers 2024, 16, 1152.
99. Kukulj. S., Jaganjac. M., Boranić. M. (2009). Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-smallcell lung cancer. Medical Oncology, 27(2), 268-277
100. Singhania. M *et al.* (2024). Évaluation quantitative par IRM de la surexpression de la ferritine dans le cancer du poumon non à petites cellules. International Journal of Molecular Sciences, 25(4), 2398
101. Biamonte. F et al. (2018). La sous-unité lourde de la ferritine améliore l'apoptose des cellules cancéreuses pulmonaires non à petites cellules par modulation de l'axe miR-125b/p53. Cell Death & Disease, 9(12), 1174
102. Szymulewska-Konopko, K., Reszeć-Giełażyn, J., & Małeczek, M. (2025). La ferritine comme facteur pronostique efficace et biomarqueur potentiel du cancer. Current Issues in Molecular Biology, 47(1), 60

Références Bibliographiques

- 103.**Ji, M *et al* (2014). Clinical significance of serum ferritin in elderly patients with primary lung carcinoma. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(10), 10195–10199.
- 104.**Kelly, F. J. (2005). Vitamins and respiratory disease: Antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(4), pp514
- 105.**Pastorino et al. (1993). Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *Journal of Clinical Oncology*, 11(7), 1216–1222. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1216>]
- 106.**Khuri, F. R., & Lotan, R. (2004). Les rétinoïdes dans le cancer du poumon : amis, ennemis ou compagnons de route ? *Journal of Clinical Oncology*, 22(17), 3461–3463. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.947>.
- 107.**Hoffer .L.J.,*et al*. High-dose vitamin C supplementation increases skeletal muscle vitamin C concentration and SVCT2 transporter expression but does not alter aerobic capacity in young men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 ; 41(7):697-700
- 108.**Sesso. H.D *et al*.(2008) Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial.JAMA ; 300(18):2123-2133
- 109.**Yang, C. S., Suh, N., & Kong, A.-N. T. (2012). Does Vitamin E Prevent or Promote Cancer? *Cancer Prevention Research (Philadelphia)*, 5(5), 701–705. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0045>
- 110.**Menkes. M. S *et al*. (1986). The New England Journal of Medicine. *New England Journal of Medicine*, 315(20), 1250–1254. <https://doi.org/10.1056/NEJM198611133152003>
- 111.** Yano. T *et al*. (2000). *Carcinogenesis*. *Carcinogenesis*, 21(11), 2129–2133. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.11.2129>
- 112.** Sabine Kuznia et al. Méta-analyse : Efficacité de la supplémentation en vitamine D 3 sur la mortalité par cancer : revue systématique et méta-analyse des données individuelles des patients d'essais contrôlés randomisés. *Rév. Vieillissement Res* 31 mars 2023:87:101923.
- 113.** Zhang, L., Wang, S., Che, X., & Li, X. (2015). Vitamine D et risque de cancer du poumon : une revue complète et une méta-analyse. *Physiologie Cellulaire et Biochimie*, 36(1), 299–305.<https://doi.org/10.1159/000374072>.
- 114.** Liu.J et al .(2017).Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes .*Oncotarget*, 8(46), 81040– 81051 .<https://doi.org/10.18632/oncotarget.18766>.

Références Bibliographiques

- 115.** Hansdottir, S., & Monick, M. M. (2011). Effets de la vitamine D sur l'immunité pulmonaire et les maladies respiratoires. Dans Vitamines et hormones (Vol. 86, pp. 217-237). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12386960-9.00009-5> .
- 116.** Annweiler. C *et al.* Cognitive impact of vitamin D supplementation in older adults: a dose-response randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2016 ; 64(4) : 792-798.
- 117.** Johansson M, Relton C, Ueland PM, et al. Serum B Vitamin Levels and Risk of Lung Cancer. JAMA. 2010 ;303(23) :2377–2385.<https://doi.org/10.1001/jama.2010.808>
- 118.** Galluzzi. L et al. (2012). Impact pronostique du métabolisme de la vitamine B6 dans le cancer du poumon. Cell Reports, 2(2), 257–269.<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.06.017> .
- 119.** Doets. EL., et al. Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. Epidemiol Rev. (2013) ; 35(2) :2).
- 120.** Combs, G. F. (2012). The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health (4th ed.). Academic Press
- 121.** O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. Nutrients. 2010 Mar;2(3):299-316
- 122.** Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 ; 171(3) :251-259
- 123.** Emdin CA, et al. Vitamin B12 deficiency and cognitive and functional decline in elderly people : a systematic review and metaanalysis. (2019). Journal of the American Geriatrics Society, 67(10), 20702078
- 124.** Sally Stabler and Robert H. Allen. (2004). Annual Review of Nutrition. Genetics of Vitamin B12 Deficiency.
- 125.** Smith AD. Global challenges with vitamin B12 deficiency and potential impact of fortification: A review. Food Nutr Bull. 2008;29(2 Suppl):S116-S124.
- 126.** Kwon, Y., & Park, H. (2018). Vitamin B12 Deficiency and Multiple Health Consequences in Older Adults: A Comprehensive Review. Nutrients, 10(10), 1-13
- 127.** Clarke. R et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1384-91. PMID: 17991655.
- 128.** Tucker, K. L., Hannan, M. T., Qiao, N., & Jacques, P. F. (2005). Responsiveness of bone mineral density to vitamin supplementation in postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(3), 1523-1529

Références Bibliographiques

- 129.** Mocchegiani E, Muzzioli M. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections. *J Nutr.* 2000 May ; 130(5S Suppl) :1424S-31S
- 130.** Fanidi et al. (2018). Un taux élevé de vitamine B12 est-il une cause de cancer du poumon ? *Journal International du Cancer*, 145(6), 14991503. <https://doi.org/10.1002/ijc.32033>.
- 131.** Pirawan Chantachotikul., Shiyou Liu ., Kana Furukawa ., Shinji Deguchi. AP2A1 module les états cellulaires entre la sénescence et le rajeunissement. *Cell Signal* 2025 mars : 127:111616
- 132.** Robinson. MS. Clonage d'ADNc codant pour deux protéines apparentées de vésicules enrobées de 100 kD (alpha-adaptines) ». *J Cell Biol* . 108 (3) : 833– 42 (avril 1989).
- 133.** Naqash AR, et al. Increased interleukin-6/C-reactive protein levels are associated with the upregulation of the adenosine pathway and serve as potential markers of therapeutic resistance to immune checkpoint inhibitorbased therapies in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2023;11
- 134.** Kallel. N et al. La CRP : facteur pronostique biologique du cancer broncho-pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoire* (janvier 2016) Vol 33-N°S. P. A97 - DOI : 10.1016/j.rmr.2015.10.140
- 135.** Shalahuddin Millat. Md et al. Cytokines inflammatoires et facteurs spécifiques influençant la progression du cancer du poumon. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. (Sous presse. Disponible en ligne le 14 avril 2025).
- 136.** Singh, T., & Newman, A. B. (2011). Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Research Reviews*, 10(3), 319–329.
- 137.** Franceschi, C et al. (2018). Inflammaging: a new immune– metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576–590.
- 138.** Ferrucci, L et al. (2005). The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*, 105(6), 2294–2299.
- 139.** Gruver, A. L., Hudson, L. L., & Sempowski, G. D. (2007). Immunosenescence of ageing. *The Journal of Pathology*, 211(2), 144–156
- 140.** Poli, G., et al. (2016). Role of inflammatory cytokines in aging and age-related diseases. *Frontiers in Immunology*, 7, 374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00374>.
- 141.** Hunter, C. A., & Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*, 16(5), 448–457].

Références Bibliographiques

- 142.** Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1813(5), 878–888.
- 143.** Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812].
- 144.** [Ridker, P. M. (2003). C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 108(12), e81–e85.
- 145.** Vassali P. Physiopathologie du facteur de nécrose tumorale. *Annu Rev Immunol*. 1992;10:411.
- 146.** Gribble. Fiona.M., Reimann.Frank., Geoffrey.P. Roberts, « Gastrointestinal Hormones», dans *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Elsevier, (2018) p. 31–70
- 147.** Jens F. Rehfeld., Jens.Peter Goetze. "The Post-Translational Phase of Gene Expression in Tumor Diagnosis", dans *Handbook of Immunohistochemistry and in Situ Hybridization of Human Carcinomas*, vol. 4, Elsevier, (2005). p. 23–32
- 148.** Benoit. You et al “The oncogenic and druggable hPG80 (Progastrin) is overexpressed in multiple cancers and detected in the blood of patients”, *EBioMedicine*, vol. 51, janvier 2020, p. 102574
- 149.** [Zhang.Y.F et al. (2024). DHEA down-regulates mitochondrial dynamics and promotes apoptosis of lung adenocarcinoma cells through FASTKD2. *Journal of Cancer*, 15(8), 2110–2122].

Webographie :

Références Bibliographiques

1. <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/cancers/cancer-inflammation-quel-lien#:~:text=Cancer>
2. Fonds des Nations Unies pour la Population. (2024, 19 juin). Vieillissement/ Le monde vieillit rapidement. UNFPA. <https://www.unfpa.org/fr/vieillissement?hl=fr-FR#readmore-expand>
3. Nations Unies. Personnes âgées. <https://www.un.org/fr/global-issues/ageing>
4. Fonds des Nations Unies pour la Population Algérie. (2023, 26 octobre). Vieillir dans le bien-être. UNFPA Algérie. <https://algeria.unfpa.org/fr/topics/vieillissement>
5. CFX – L. Breton. (2016-2025). Chapitre 1 Item 119 – UE 5 – Vieillissement normal. Se former à la gériatrie. <https://www.seformerageriatrie.org/chapitre1cneg.6>.<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-vieillissement/changements-corporels-du-vieillissement>
6. Stefanacci, R. G. (2024, avril). Changements corporels du vieillissement. MSD Manuals. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/la-sant%C3%A9-des-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/le-vieillissement/changements-corporels-du-vieillissement>
7. Chafor, N. A. (2024, October 19). Appareil respiratoire. Kenhub.<https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/appareil-respiratoire>
8. Visible Body. (2025). Inspiration et phonation : comment fonctionnent les structures du système respiratoire supérieur ? Visible Body.<https://www.visiblebody.com/fr/learn/respiratory/upper-respiratory-system>
9. Shahidi, A. (2024, 2 mai). Poumons. Kenhub. <https://www.kenhub.com/fr/library/anatomy/poumons>
10. Poletto, B. (2025). Épidémiologie des cancers du poumon. InfoCancer. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-orl/cancers-poumon/maladie/l-epidemiologie.html>
11. Keith, R. L. (2024). Cancer du poumon. Le Manuel MSD Version pour professionnels de la santé. <https://www.msdmanuals.com/fr/professionnel/troubles-pulmonaires/tumeurs-pulmonaires/cancer-du-poumon> .
12. Poletto, B. (2024). Facteurs de risque environnementaux. InfoCancer. <https://www.arcagy.org/infocancer/uploads/pdf/les-facteurs-environnementaux-a-retenir-4895>.
13. Poletto, B. (2021, May 31). Signes et symptômes du cancer du poumon. InfoCancer. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-respiratoire-orl/cancers-poumon/symptomes-et-diagnostic/les-symptomes.html>
14. Vidal.fr. (2023). Les symptômes et l'évolution du cancer du poumon. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-du-poumon/symptomes-evolution.html>

15. American Cancer Society. What Is Cancer ? <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>.
16. Centers for Disease Control and Prevention. What Causes Cancer? <https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/prevention/what-causes-cancer/index.htm>
17. National Cancer Institute. Genetics of Breast and Gynecologic Cancers. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-ovarian-genetics-pdq>.
18. National Cancer Institute. Genetic Testing for Cancer Risk. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/genetic-testing-fact-sheet>
19. National Cancer Institute. Genetics of Prostate Cancer <https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-genetics-pdq>
20. Cancer Research UK. (2025, 2 mai). Risk and causes of prostate cancer
21. AGE Breaker. (2023, November). L'âge métabolique, nouvel indicateur du vieillissement ?. *GLYCATION & METABOLISME.* <https://insideagebreaker.org>
22. Poletto, B. Inhiber ALK et ROS1 pour traiter certains cancers du poumon. InfoCancer. (2022, 30août). <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/les-inhibiteurs-alk-et-ros1.html>.
23. Lewis III, J. L. Hypercalcémie. Manuels MSD pour professionnels. (2024, novembre).<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-%C3%A9lectrolytiques/hypercalc%C3%A9mie>.
24. Lewis III, J. L. Hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang). Manuels MSD pour le grand public. (2023, septembre). <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/%C3%A9quilibre-%C3%A9lectrolytique/hypercalc%C3%A9mie-taux-%C3%A9lev%C3%A9-%C3%A9-de-calcium-dans-le-sang>.
25. Inserm. (2023, 22 septembre). Contrecarrer les effets du vieillissement et l'apparition des cancers : de nouveaux résultats prometteurs. Salle de presse de l'Inserm. <https://presse.inserm.fr/contrecarrer-les-effets-du-vieillissement-et-lapparition-des-cancers-de-nouveaux-re%CC%81sultats-prometteurs/67487/>
26. Futura-Sciences. (2023, 27 septembre). Lien entre vieillissement et cancer : l'Institut Curie fait une percée majeure !. Futura-Sciences. <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/vieillissement-lien-vieillissement-cancer-institut-curie-fait-percee-majeure-107928/>
27. Everyone.org. (2024, January 15). Inhibiteurs du KRAS pour le cancer du poumon : Tout sur les nouveaux traitements porteurs d'espoir. <https://fr.everyone.org/blog/kras-inhibitors-for-lung-cancer>.

Références Bibliographiques

- 28.**Santé.VIP. (2025). Cancer du poumon familial : Le rôle de la génétique.
<https://sante.vip/cancer-du-poumon-familial-le-role-de-la-genetique/>
- 29.**<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/revue->.
- 30.**.. https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/hormones_anti-age.
- 31.**Aging changes in hormone production.
<https://medlineplus.gov/ency/article/004000.htm>.
- 32.** <https://www.hormonetherapyaugusta.com/thyroid%2C-hormones-and-anti-aging.html>)
- 33.** Emilie White, PharmD. (12/09/2022). Can Hypothyroidism Cause Premature Aging?.
<https://www.palomahospital.com/learn/hypothyroidism-premature-aging>.
- 34.** ps://www.elsan.care/fr/nos-actualites/peut-mourir-du-cancer-de-la-thyroide#:~:text=Quelles%20sont%20les%20m%C3%A9tastases%20du,pour%20traiter%20les%20m%C3%A9tastases%20osseuses.
- 35.** <https://www.azolifesciences.com/article/Telomere-Shortening-and-Stress.aspx>).
- 36.**[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(11\)00855-9/pdf](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(11)00855-9/pdf)
- 37.** <https://www.lactium.fr/etude-du-lien-entre-stress-et-risque-de-cancer/>.
- 38.** <https://www.afme.org/anti-age-gp/hormones-et-anti-age/>
- 39.** <https://www.apmnews.com/freestory/10/159736/des-antagonistes-de-la-ghrh-pourraient-avoir-un-interet-dans-le-cancer-du>
- 40.**https://www.unige.ch/campus/files/3014/7246/8158/campus103_recherche2_2RE2medecine.pdf#:~:text=poumon
- 41.** [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(14\)70519-1](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(14)70519-1).
- 42.**<https://dermomedicalcenter.com/corps/vieillissement-de-la-peau/>
- 43.**<https://www.lescliniquesmaroisurologue.ca/diagnostics/deficit-en-testosterone-et-desequilibre-hormonal-chez-lhomme/>.
- 44.**Dominic Larose. (08 avril 2022, à 11h37). L'andropause : qu'est-ce que c'est ? https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=andropause_pm

Références Bibliographiques

- 45.** Direction médicale de Livi France. (11 août 2021). Andropause : quels sont ses symptômes et à quel âge peut-elle apparaître ?. <https://www.livi.fr/en-bonne-sante/andropause/>
- 46.**<https://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/hormones/baisse-de-testosterone-chez-lhomme-vieillissant>
- 47.**<https://www.univadis.fr/index.php/viewarticle/les-taux-eleves-de-dhea-et-destradiol-sont-lies-a-un-risque-plus-faible-daac-chez-les-hommes?>
- 48.**<https://lemagdusenior.ouest-france.fr/dossier-1243-carence-fer-seniors> conséquences.
- 49.**<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/carence-en-fer>
- 50.**[https://www.fmchgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-de-lanemie-ferriprive-chez-la.](https://www.fmchgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-de-lanemie-ferriprive-chez-la)
- 51.**<https://www.placessenior.com/blog/nutrition/les-dangers-manque-fer-chez-les-personnes-agees>
- 52.***Iron Metabolism and Immune Regulation* - PMC (nih.gov)<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8983924/>
- 53.**<https://www.regionalcancercare.org/fr/news/are-vitamin-supplements-linked-to-lung-cancer/>.
- 54.**<https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/vitamine-d-et-cancer/>
- 55.**<https://www.julienvenesson.fr/la-vitamine-d-augmente-les-chances-de-survie-en-cas-de-cancer/>
- 56.**<https://www.naturalforme.fr/lemag/vitamine-b12-bienfaits-role-carence-etaliments/>
- 57.**[Moritz Jaax. (23 Mai 2022). Vitamine B12: Bienfaits, symptômes de carence et traitement]
- 58.**<https://www.thomashealthblog.com/?p=20438#:~:text=The%20potential%20applications%20of%20this,2025%20Feb; 127:111616>
- 59.**<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P01350/entry>].
- 60.**<https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-theranostic/1-mars-2015-copy/le-chromosome-x-inactif-un-modele-pour-étude-des-mécanismes-épigénétiques>

Année universitaire : 2024-2025

Présenté par : BENDERRADJI Dounia
BENMAKHLOUF Rahma
ZEHANI Nouha

Cancer du Poumon chez le sujet âgé (Approche théorique)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire

Résumé

Le cancer bronchique occupe depuis longtemps la première place dans le classement des causes de décès par cancer dans le monde. Ce mauvais pronostic s'explique par un diagnostic fait à un stade métastatique chez la moitié des patients. L'inflammaging qui est liée au vieillissement, a un lien étroit avec le cancer du poumon selon certains travaux, qui ont prouvé que l'inflammation, notamment l'inflammation chronique, est un facteur de risque important pour le développement et la progression de ce type de cancer.

Différents travaux scientifiques réalisés à ce jour, ont montré l'émergence des perturbations moléculaires chez les personnes âgées atteintes de cancer du poumon, ainsi que l'influence de certaines de ces molécules (considérer comme biomarqueurs), en cas de "supplémentation" sur la thérapie (d'une façon positive et/ou négative). L'Analyse de ces marqueurs biologiques est donc devenue incontournable aujourd'hui, à la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules aux différents stades de la maladie.

Pour ces raisons, l'objectif de cette étude a été de déterminer les taux plasmatiques de la vitamine B12 ainsi que celui de la DHEA et la protéine AP2A1, chez la personne âgée de 60 ans et plus atteinte d'un cancer du poumon (avant et après traitement) dans une population de l'Est-Algérien.

Et vu la durée réduite qui est accordé pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et des matériels au niveau du laboratoire central de Biochimie (CHUC), on a opté pour une approche théorique ; sachant qu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore reçue.

Mots-clefs : Biomarqueurs -Cancer du Poumon- Sujet âgé

Président : BENSOUILAH. F. ZOHRA (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinateur : ZIDOUNE HOUSNA (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).