

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب

Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib

Faculté des Sciences et de Technologie

Département Biologie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master en : Sciences Biologiques

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologique

Spécialité : Biochimie

Thème

Etude des variations des paramètres hématologiques avant et après la chimiothérapie du cancer du poumon région d'Ain Témouchent

Soutenu le 23/06/2024

Présenté Par :

- 1) Melle Benhacine Marwa
- 2) Melle Adda Ben Ykhlef Rania
- 3) Melle Si Abdelkader Nahla

Devant le jury composé de :

Dr BENTABET Nesrine	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Dr YAZIT Mohammed	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examineur
Dr KHOLKHAL Fatima	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

Année Universitaire 2023/2024

Remerciements

Nous souhaitons d'abord exprimer notre gratitude envers Dieu le tout-puissant qui nous a accordé la santé, la volonté, le courage et la patience nécessaires pour mener à bien cette tâche.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers notre encadreur, **Mme KHOLKHAL Fatima** maitre de conférences A à l'université d'Ain Temouchent, pour l'honneur qu'elle nous a fait d'accepter de nous superviser et pour sa contribution à la réalisation de notre travail.

Un grand merci est adressé au membre du Jury :

Tout d'abord à notre présidente **Mme Mme BENTABET N**, Maitre de Conférences Classe A à l'université Belhadj Bouchaïb d'Ain Témouchent pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury.

Également, à **MYAZIT.M**, Maitre de Conférences Classe B à l'université Belhadj Bouchaïb d'Ain Témouchent, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail en acceptant de l'examiner.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude envers tous les membres du service d'oncologie ainsi que le personnel du laboratoire d'analyse médicale de l'hôpital Dr. Benzerjeb pour leurs précieux apports, leurs conseils et leur gentillesse.

Un grand merci à toute personne ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail.

Marwa, Rania et Nahla



Dédicace

Je Dédie ce modeste travail :

À l'âme de mon grand-père décédé, que Dieu ait pitié de lui, voici votre première petite-fille qui termine ses études, et avec cela je serai la première diplômée de la famille, et si Dieu le veut, vous en serez heureux et fier moi.

A ma mère, la plus belle chose de ma vie pour son combat pour nous et tout ce qu'elle nous a donné.

À mon père pour sa confiance et son soutien pour moi dans les moments difficiles

À mes belles sœurs.

A Hanna et Méma et mon grand-père

A toutes mes tantes et leurs maris

À mes cousines

Nahla



Dédicace

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Dieu Tout- Puissant qui m'a accordé la force de survivre et le courage de surmonter toutes les difficultés. Je dédie ce travail avec joie, fierté et honneur:

À mon très cher père Mon exemple éternel, qui a veillé sur moi depuis toujours, qui m'atoujours fait confiance et accepté mes choix. Que dieu te garde.

À ma chère mère, que Dieu t'accorde santé, bonheur et une longue vie.

À la mémoire de mon cher grand-père, que Dieu l'accueille dans son vaste paradis.

À ma grand-mère, merci pour tout Prière pour le succès, que Dieu vous accorde une longue vie.

A ma source d'espoir et de motivation, ma chère sœur Aya, je te souhaite tout le bonheur, la réussite et l'amour dans ta vie.

À mon cher frère : Mohammad Saif Al-Islam En témoignage du profond lien de fraternité qui nous unit.

Ces quelques lignes ne feront qu'exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour toi. À tous les membres de ma famille et À tous mes amis.

À mon trinôme Marwa et Nahla À toutes les personnes qui ont été là pour moi, je vous exprime ma sincère reconnaissance. Vos soutiens et votre présence ont été inestimables tout au long de ce parcours, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Rania

Dédicace

Je Dédie ce modeste travail:

À ma très chère mère la plus belle chose dans la vie pour Son amour et son affection.

À mon cher père pour sa patience, sa confiance et son respect, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

À mon frère et mes sœurs. Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

À toute ma famille,

A tous mes amis,

A mon trinôme nahla et rania.

À l'Organisation Nationale des Etudiants Algériens,

À mes collègues de la promotion,

À toutes personnes qui connaissent

Marwa

Résumé

Le cancer du poumon occupe une place prépondérante dans les cas de cancer à l'échelle mondiale et responsable d'un nombre important de décès. Cette maladie représente un véritable défi de santé publique, et c'à l'échelle mondiale, les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs selon l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le mode de vie et le tabagisme.

L'objectif global de cette étude est d'identifier les données épidémiologiques, et déterminer le profil hématologique chez les patients atteints de cancer pulmonaire dans la wilaya d'Ain-Temouchent, par une étude prospective et descriptive réalisée sur des patientes présentant un cancer du poumon dans l'établissement hospitalier Dr Benzerjeb.

Dix (10) patients ont été examinés afin de déterminer l'effet direct des agents de chimiothérapie sur les paramètres hématologique avant et juste après avoir reçu les premières cures de chimiothérapie.

Cette maladie affecte les individus âgés de plus de 60 ans avec une prédominance masculine 90 % des cas, reste le tabac le principal facteur de risque associé au cancer du poumon, selon l'analyse des facteurs de risque chez la population atteinte de ce cancer. De plus, il a été observé que les affections chroniques comme l'hypertension artérielle ou le diabète aggravent l'état des patients atteints de ce type de cancer.

L'évaluation de l'hémogramme a révélé une réduction du taux de l'hémoglobine (11,41g/dl), des globules rouges ($4,21 \cdot 10^{12} /L$) de l'hématocrite (36,43%), des thrombocytes ($234,1 \cdot 10^9 /L$) et des leucocytes ($8,95 \cdot 10^9 /L$), par rapport aux taux enregistrés avant les cures.

En conclusion, tous les patients pris en charge ont subi des variations significatives sur le profil hématologique juste après le premier cycle de chimiothérapie. Cela confirme les effets secondaires et les complications constatées sur les patients suivis durant notre investigation.

Mots clés: cancer du poumon, tabagisme, épidémiologie, chimiothérapie, paramètre hématologique.

Abstract

Lung cancer occupies a leading place in cancer cases worldwide and is responsible for a significant number of deaths. This disease represents a real public health challenge on a global scale. The risks of this pathology are linked to several factors including age, sex, heredity, diet, lifestyle and smoking. The overall objective of this study is to identify epidemiological data, and determine the hematological profile in patients with lung cancer in the wilaya of Ain-Temouchent, through a prospective and descriptive study carried out on patients with lung cancer. in the Dr Benzerjeb hospital establishment.

Ten (10) patients were examined to determine the direct effect of chemotherapy agents on hematological parameters before and just after receiving the first courses of chemotherapy. This disease affects individuals aged over 60 years with a male predominance in 90% of cases, tobacco remains the main risk factor associated with lung cancer, according to the analysis of risk factors in the population affected by this cancer. In addition, chronic conditions like high blood pressure or diabetes have been observed to worsen the condition of patients with this type of cancer. The evaluation of the hemogram revealed a significant reduction in the level of hemoglobin (11,41g/dl), red blood cells ($4,21 \cdot 10^{12} /L$) hematocrit (36,43%), thrombocytes ($234,110^9 /L$) and leukocytes ($8,95 \cdot 10^9 /L$), compared to the levels recorded before the cures. In conclusion, all patients treated experienced significant variations in the hematological profile just after the first cycle of chemotherapy. This confirms the side effects and complications observed in the patients followed during our investigation.

Key words: lung cancer, smoking, epidemiology, chemotherapy, hematological parameter.

الملخص

يحتل سرطان الرئة مكانة رائدة في حالات السرطان في جميع أنحاء العالم وهو مسؤول عن عدد كبير من الوفيات. ويمثل هذا المرض تحدياً حقيقياً للصحة العامة على نطاق عالمي. ترتبط مخاطر هذا المرض بعدة عوامل بما في ذلك العمر، الجنس، الوراثة، النظام الغذائي، نمط الحياة والتدخين. الهدف العام من هذه الدراسة هو التعرف على المعطيات الوبائية وتحديد مؤشرات الدم لدى مرضى سرطان الرئة بولاية عين تموشنت، من خلال دراسة استباقية ووصفية أجريت على مرضى سرطان الرئة في مؤسسة مستشفى الدكتور بن زرجب.

تم فحص عشرة (10) مرضى لتحديد التأثير المباشر لعوامل العلاج الكيميائي على مؤشرات الدم قبل وبعد تلقي الدورات الأولى من العلاج الكيميائي. ويصيب هذا المرض الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً مع غلبة الذكور في 90% من الحالات، ويظل التبغ عامل الخطر الرئيسي المرتبط بسرطان الرئة، وفقاً لتحليل عوامل الخطر لدى السكان المتضررين من هذا السرطان. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ أن الحالات المزمنة مثل ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري تؤدي إلى تفاقم حالة المرضى المصابين بهذا النوع من السرطان. كشف تقييم الهيموجرام عن انخفاض كبير في مستوى الهيموجلوبين (11.41 جم/ديسيلتر)، خلايا الدم الحمراء (4.211/لتر)، والهيماتوكريت (36.43 بالمئة)، والصفائح الدموية (234.1/لتر) والكريات البيضاء (8.958/لتر)، مقارنة بالمستويات المسجلة قبل العلاج. في الختام، جميع المرضى الذين عولجوا شهدوا اختلافات كبيرة في الملف الدموي بعد الدورة الأولى من العلاج الكيميائي. وهذا يؤكد الآثار الجانبية والمضاعفات التي لوحظت لدى المرضى الذين تمت متابعتهم أثناء التحقيق الذي أجريناه.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة، التدخين، علم الأوبئة، العلاج الكيميائي، مؤشرات الدم

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Introduction.....01

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.Lecancer.....03

1.1 Définition du cancer.....03

1.2 Les cellules cancéreuses.....03

1.3 Métastase des cellules cancéreuses.....03

1.4 Dépistage des cancers.....03

1.5 Traitements des cancers.....04

1.5.1 Hormonothérapie.....04

1.5.2 Chirurgie.....04

1.5.3 Immunothérapie.....04

1.5.4. Thérapie ciblée.....05

1.5.5. Radiothérapie.....05

1.5.6 Chimiothérapie.....05

2. Agents de chimiothérapie.....05

2.1 Classification des anticancéreux.....05

2.1.1 Agents alkylants et apparentés.....06

2.1.2 Inhibiteurs des topoisomérases.....06

2.1.3 Agents intercalants.....06

2.1.1 Agents alkylants et apparentés.....06

2.1.2 Inhibiteurs des topoisomérases.....06

2.1.3 Agents intercalants.....06

2.1.4 Agents scindants.....06

2.1.5 Agents ciblant les voies signalétiques.....06

2.1.6 Anti-métabolites.....07

2.1.7 Antitubulines.....07

3. Anatomie de poumon.....	07
4. Innervation et vascularisation.....	08
4.1 La vascularisation pulmonaire.....	08
4.2 Circulation lymphatique.....	09
4.3 Innervation.....	09
5. Histologie.....	10
6. Rôle des poumons.....	13
7. Le cancer des poumons.....	13
7.1 Epidémiologie.....	13
7.2 Cancer des poumons.....	14
7.2.1 Les symptômes.....	14
7.2.2 Biologie du cancer de poumon (oncogénèse).....	15
7.3 Les type de cancer pulmonaire.....	20
8. Classification TNM du cancer de poumon.....	21
9. Traitement par chimiothérapie.....	23
10. L'hémogramme.....	25

MATERIEL ET METHODES

1. Objectifs.....	27
2. Population étudiée.....	27
3. Méthodologie du travail.....	27
4. Recueil des données.....	27
5. Considérations éthiques.....	28
6. Méthodes.....	28
7. Analyses des marqueurs de l'inflammation.....	28
7.1 Hémogramme.....	28
8. Analyse statistique.....	28

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Les caractéristiques de la population étudiée.....	29
1.1 Répartition des patients selon l'âge.....	29
1.2. Répartition des patients selon le sexe.....	30
1.3. Selon les facteurs de risques.....	31
1.4 Répartition des patients selon les maladies associées.....	33

2. Détermination des variations hématologiques chez les patients cancéreux avant et après le premier cycle de chimiothérapie.....	34
2.1 Variations du nombre des globules rouges et d'hémoglobine chez les patients cancéreux.....	35
2.2 Variations du nombre des globules blancs chez les patients cancéreux.....	36
2.3 Variations des taux d'hématocrites chez les patients cancéreux.....	37
2.4 Variations du nombre des plaquettes chez les patients cancéreux.....	37
Conclusion.....	39
Références bibliographiques.....	41
Annexes.....	48

Fu : fluoro-uracile .

ADN:acide dèsoxyribonuclèique

Akt(PKB): protéine kinase B.

AKT: PROTEÏNE KINASE B.

ALK :ANAPLATIc lymphoma kinase .

ARN:acides ribonucléique

ATP: Adinosine triphosphate

BCL2 : B-CELL LYMPHOMA 2.

BCLXL : B -CELL lymphoma -extra-large.

BRAF: SERINE Theronine protéine kinase B-Raf.

CBNp: Cancer bronchique non à petites cellules.

CBP: carcinome Bronchiques a petites cellules.

CDK : KINASE dépendante de cyclines

C-kit: cytosine

Cro : Centre radiothérapie oncologie

D'IgA: immunoglobuline A

EGFR : Récepteur du facteur de croissance endothélial (Epidermol Growth Factor Receptor)

FNS : Formule de Numération Sanguine.

EML4 : echinoderm microtubule-like 4.

ERK:EXTRacellulare signal-regulated kinase.

G1: Guanine 1.

GB : Globules Blancs.

GDP:Gusnosine di phosphate.

GR : Globules rouges.

Gtp : Guanosine tri phosphate.

Hb : Hemoglobine.

HER: Human Epidermol Growth Factor Receptor.

Ht : hématocrite

HTA: Hypertension artérielle

INK4 APLPHA : **INHIBIT**or of cdk4 protéine alpha.

KIF5B: **KINASE** IN family member 5B.

K-RAS: kirsten-RAt sacroma.

LKB1: liver kinase B 1 .

MALT: tissus lymphoïdes associated aux marqueuses.

MAPK: MITOGEN - activated PROTÈINE kinase.

MCL1 : myeloid cell leukemia 1 .

MDM2 : Murine double minute2.

MEK: methyl ethyl ketone

MMP9: mutable protéinase matricielle.

Mtor: mammalian target of rapamycin.

OMS : organisation Mondiale de la santé

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

P14 RAF : protéine 14.

P16 : Protéine 16.

P53 : PROTÈINE 53.

PI3k :phospho inositide 3-kinase .

PI3KCA: SOUS units catalyque de PI3k.

PI3-kinase:phospho-inositide 3-kinase.

PKc: protéine kinase C.

PLCy: phospholipide C gamma.

PLQ : Plaquettes.

RAF : RAT FIBROSARCOMA VIRUS

RAS: RAT sarcoma.

RB : rétinoblastome.

SCF: STEM CELL FACTOR.

SRC:service de renseignement de la confédération.

STK11: serine threonine kinase 11.

TGF: TRK-fused gène.

TIMP3:TISSUE inhibitor of metallo-protéine.

TNM: tumor node metastasis.

VEGF : vascular endothelial Growth factor.

Liste des figures et des tableaux

Figure 01: Anatomie de poumon.....	08
Figure 02: Vascularisation pulmonaire.....	09
Figure 03: Structure de l'épithélium respiratoire.....	12
Figure 04: Mode d'action de quelques médicaments de la chimiothérapie.....	23
Figure 05: Répartition des patients de cancer du poumon selon l'âge.....	29
Figure 06: Répartition des patients de cancer des poumons selon le sexe	30
Figure 07: Répartition des patients de cancer des poumons selon les facteurs de risque.	32
Figure 08: Répartition des patients de cancer des poumons selon les maladies associées.....	33
Figure 09: Variations du nombre des globules rouges et d'hémoglobine chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.	35
Figure 10: Variations du nombre des globules blancs chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.	36
Figure 11: Variations du nombre des hématocrites chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.	37
Figure 12: Variations du nombre des plaquettes chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.....	38
Tableau 01 : Classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire.	20
Tableau 02 : La numération globulaire et les constans hématologiques.....	26

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Les cellules issues de cette prolifération dérivent toutes à partir d'une cellule initiatrice ayant acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de former des métastases.

Le cancer est un terme général identifiant toute maladie où certaines cellules de l'organisme se divisent d'une manière incontrôlée. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne ou *néoplasme* pouvant se propager à travers le corps et former des métastases (**Hall et Angele, 1999**).

D'après le rapport le plus récent du Centre International de Recherche contre le cancer (CIRC) en 2020, le cancer entraînerait 10 millions de décès à travers le monde, ce qui en fait l'une des principales causes de mortalité à l'échelle mondiale. De plus, les estimations indiquent que le cancer du poumon devient le deuxième cancer avec pas moins de 2,2 millions de nouveaux cas au cours de la même année, dont 1,8 millions de décès (**CIRC, 2020**). Il est indéniable que le cancer broncho-pulmonaire (CBP) représente un enjeu de santé publique majeur, en raison de son incidence qui continue d'augmenter depuis les années 50. Il se classe le deuxième chez les hommes, juste après le cancer de la prostate, et le troisième chez la femme, seulement précédé par le cancer du sein et celui du col de l'utérus (**Locatelli et al., 2015**).

Du point de vue histologique, le cancer du poumon, peut être divisé en deux grandes catégories : le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC est une catégorie de cancers pulmonaires qui se développent à partir de cellules non petites. Les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules indifférenciées sont parmi ces sous-types (**Bizieux et al, 2004**).

Le tabagisme constitue sans aucun doute le principal élément de risque lié au cancer du poumon. Effectivement, la plupart des cas de cancer du poumon sont directement liés au tabagisme, que ce soit par la cigarette ou par l'exposition à la fumée secondaire. Il convient cependant de noter que le cancer du poumon peut aussi affecter des personnes non-fumeuses, même si cela est moins courant. Il existe d'autres éléments de risque tels que l'exposition à des substances cancérigènes telles que l'amiante, le radon, la pollution atmosphérique et le facteur génétique, qui peuvent également accroître le risque (**Thiberville, 2004 ; Chater, 2014**).

Les différents moyens de diagnostic sont nombreux, les biopsies étant les plus couramment employées, mais elles demeurent invasives. Il est indispensable de recourir à

d'autres méthodes, comme les cytologies bronchiques ou les biopsies liquides moins invasives, afin de réaliser un diagnostic rapide et de prendre une approche appropriée (Moreau, 2006 ; Zalcman *et al.*, 2013).

En dépit des progrès thérapeutiques, le cancer du poumon demeure très préoccupant en raison des problèmes de diagnostic à un stade précoce de la maladie. Il serait essentiel d'identifier certains marqueurs génétiques et épigénétiques afin de détecter précocement le cancer du poumon et de mettre en place un traitement sur mesure (Salia *et al.*, 2015).

Le traitement du cancer du poumon est déterminé par le stade de la maladie, la taille de la tumeur, son localisation et l'état de santé global du patient. Le traitement peut être chirurgical, radiothérapeutique, chimiothérapie, immunothérapie et thérapie ciblée. Certaines situations peuvent nécessiter l'utilisation d'une combinaison de ces traitements.

Au cours de notre travail, nous avons réalisé une étude prospective, descriptive et transversale basée sur une analyse des données recueillies auprès d'une population des patients atteints de cancer des poumons admis au service d'oncologie affilié à l'hôpital Dr Ben Zerjeb .

Nous avons étudié un total de 10 patients dans notre cohorte. Elle vise principalement à identifier les caractéristiques cliniques et biologiques liées au cancer du poumon et à identifier les principaux facteurs qui influencent la gravité de cette maladie. Dans un premier temps, nous avons donc tenté de déterminer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients souffrant de cancer du poumon. Ensuite, nous avons étudié l'impact du traitement sur les variables hématologiques et chez ces mêmes individus. Notre recherche visait principalement à améliorer notre compréhension de cette maladie et à repérer des indicateurs pertinents pour évaluer la gravité du cancer du poumon et l'effet du traitement sur les paramètres biologiques des patients.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Le cancer

1.1 Définition du cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale dans les tissus naturels du corps. Ces cellules sont toutes dérivées du même clone, la cellule cancérigène qui a acquis des propriétés qui lui permettent de se diviser à l'infini et de se propager à distance (**Artru *et al.*, 2018**).

Selon la définition donnée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le cancer est un terme général appelé un large éventail des maladies qui peuvent affecter n'importe quelle partie du corps.

1.2 Les cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par des multiples caractéristiques structurales, moléculaires et comportementales : autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, évitement de la mort cellulaire programmée (apoptose), potentiel reproductif illimité, la génération continue de vaisseaux sanguins et l'invasion des tissus et métastase (**Vineis *et al.*, 2010**).

1.3 Métastase des cellules cancéreuses

La malignité du cancer entraîne la propagation et la croissance des cellules cancéreuses dans des nouveaux tissus.

Le métastase est un processus très complexe et passe par plusieurs étapes. Les cellules cancéreuses subissent des changements morphologiques et phénotypiques marqués qui leur permettent de migrer et de s'infiltrer dans des sites adjacents sous forme des cellules individuelles ou des petits groupes.

Presque tous les cancers ont la capacité de métastaser, et la maladie métastatique résulte d'une série d'événements impliquant l'interaction entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement primaire (**Soulie *et al.*, 2015; Pimienta *et al.*, 2017**).

1.4 Dépistage des cancers

Selon l'institut national du cancer, le dépistage est défini comme « l'identification suspectée d'un cancer ou de lésions précancéreuses par des tests, des examens ou d'autres méthodes fiables et pouvant être appliquées rapidement ».

Le dépistage permet un diagnostic de cancer asymptomatique à un stade précoce, qui s'il n'est pas traité en temps opportun peut entraîner la mort des années plus tard. Plusieurs études ont montré que le dépistage peut réduire la mortalité liée au cancer.

Bien que la prévalence et le taux de mortalité du cancer soient plus élevés chez les personnes âgées, les recommandations s'arrêtent à l'âge de 74 ans (**Boureau *et al.*, 2018**).

1.5 Traitements des cancers

En raison des fluctuations et de la complexité du corps, il existe de nombreux traitements contre le cancer. Afin de choisir le traitement approprié à suivre, il est important de connaître de nombreux paramètres tels que les comorbidités et les caractéristiques histologiques précises (type histologique, grade, expression des récepteurs hormonaux) (**Gligorov *et al.*, 2017**).

Il existe actuellement plusieurs types de traitements contre le cancer, notamment :

1.5.1 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement très utilisé dans le traitement du cancer qui consiste à bloquer l'action des hormones stimulantes sur les cellules cancéreuses. On parle de cancers hormono-sensibles ou hormono-dépendants, car dans certains cas ils constituent une cible thérapeutique liée à l'expression de récepteurs hormonaux sur la tumeur. Parmi les traitements essentiels, on trouve les antiœstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase (**Morel *et al.*, 2010**).

1.5.2 Chirurgie

Dans les cas où le cancer est localisé, il est faisable de le traiter en optant pour l'enlèvement chirurgical ou en enlevant les tumeurs associées à une dysplasie sévère (déformation) (**Soulie *et al.*, 2015**).

1.5.3 Immunothérapie

Le système immunitaire est essentiel pour combattre l'immunome en ciblant les antigènes à la surface de la cellule cancéreuse. La formation des protéines anormales à la surface de la cellule est stimulée par les mutations de l'ADN, ce qui peut être identifié par le système immunitaire adaptatif (**Rao *et al.*, 2012**).

1.5.4 Thérapie ciblée

L'objectif de la thérapie ciblée est d'utiliser des médicaments anticancéreux. En se basant sur une meilleure compréhension de la biologie tumorale (détecter un récepteur ou un mécanisme de tumeurs). Ces traitements sont en train d'être évalués cliniquement, avec des résultats parfois prometteurs, surtout en association avec d'autres traitements (**Gligorov et al., 2017**).

1.5.5 Radiothérapie

La radiothérapie consiste à utiliser des radiations ionisantes pour traiter une maladie maligne. La plupart du temps, elle est envoyée sous forme des photons à la longueur d'onde des rayons X, mais elle peut aussi être envoyée sous forme des particules, d'électrons ou des protons. Ce rayonnement peut prendre la forme de paquets étroits, se concentrant sur des zones spécifiques du corps, qui peuvent traiter des tumeurs en profondeur et rayonner seulement le tissu sain environnant (**Niraula et al., 2014; Sharma et al., 2016; Hwang et al., 2018**).

1.5.6 Chimiothérapie

La chimiothérapie anticancéreuse consiste à introduire dans l'organisme des molécules toxiques destinées à détruire les cellules cancéreuses (**Morel et al., 2010**) ; ralentir leur croissance, réduire les tumeurs primaires et tuer les cellules cancéreuses qui migrent (métastase) ailleurs dans le corps (**Padmavathi et al., 2006**).

3. Anatomie du poumon

Les poumons, gauche et droit, occupent la majeure partie de la cage thoracique (fosse pleuropulmonaire) et sont séparés les uns des autres par un espace appelé médiastin.

Le médiastin est une zone d'importance vitale, un axe viscéral élastique enfermé dans la plèvre des poumons et formant une barrière médiale étanche entre les deux.

Chaque poumon a une forme semi-conique, avec une base, un sommet, deux côtés et trois bords (**Figure 01**) :

- La base repose sur le diaphragme.
- L'apex se projette au-dessus de la première côte jusqu'au niveau de la racine du cou.
- Les deux faces : la face costale suit le rebord des côtes et des espaces intercostaux au niveau de la paroi thoracique.

Chaque poumon est divisé par des fissures pulmonaires en lobes, puis les lobes sont divisés en parties plus petites, elles-mêmes divisées en lobules.

➤ Le poumon droit

Le poumon droit est plus grand et plus large que le poumon gauche, divisé en trois lobes séparés par deux incisions. L'incision horizontale sépare le lobe supérieur du lobe moyen. L'incision inclinée sépare le lobe moyen du lobe inférieur.

➤ Le poumon gauche

Le poumon gauche est légèrement plus petit que le droit parce que le cœur s'étend vers le côté gauche de la cavité thoracique. Il ne contient également que deux lobes : le lobe supérieur et le lobe inférieur, séparés par l'incision inclinée (Ramé *et al.*, 2011).

Chaque poumon est entouré d'une enveloppe séreuse à deux couches, l'une viscérale et l'autre murale, interconnectées au niveau du robinet. Ces deux couches sont reliées entre elles, ce qui limite la cavité virtuelle : la cavité pleurale (Lacombe, 2019).

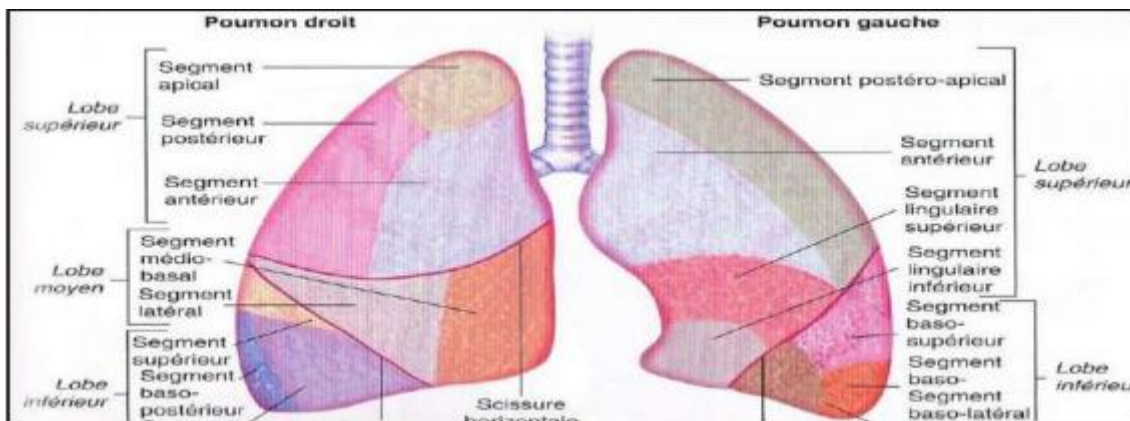


Figure 01: Anatomie de poumon (Ramé *et al.*, 2011).

4. Innervation et vascularisation

4.1 La vascularisation pulmonaire

Les poumons échangent du dioxyde de carbone et de l'oxygène entre l'air ambiant et le corps humain. A l'inspiration, l'air arrive par la trachée et se distribue dans les bronchioles, puis les alvéoles. L'oxygène de l'air traverse la paroi alvéolaire et pénètre dans le sang. Le sang distribue alors l'oxygène à toutes les cellules du corps. Parallèlement, en sens inverse, le dioxyde de carbone libéré par les cellules du corps traverse les alvéoles, puis les bronchioles

et enfin les bronches. Il sort par la trachée puis par le nez et la bouche. C'est l'expiration (Marieb, 2008).

Le poumon bénéficie d'une double circulation sanguine :

Fonctionnalité assurée par les artères et veines pulmonaires ; Les artères pulmonaires proviennent du cœur droit et contiennent du sang veineux. Les veines pulmonaires contiennent du sang oxygéné et vont vers le cœur gauche. Cette circulation à basse pression constitue la petite circulation.

Nourrissante, apportée par les artères et veines bronchiques appartenant à la grande circulation ou circulation systémique, Les artères issues de l'aorte transportent le sang oxygéné, les veines allant soit au cœur droit soit au cœur gauche (Figure 02) (Lacombe, 2019).

4.2 Circulation lymphatique

La circulation lymphatique pulmonaire est bien développée. Elle comprend deux réseaux quasi indépendants : le superficiel est destiné à la plèvre et le profond au parenchyme pulmonaire.

Ces deux réseaux se rejoignent à proximité du hile pulmonaire où ils sont drainés par les ganglions lymphatiques hilaires, puis par les ganglions trachéo-bronchiques (Figure 02) (Adam *et al.*, 2014).

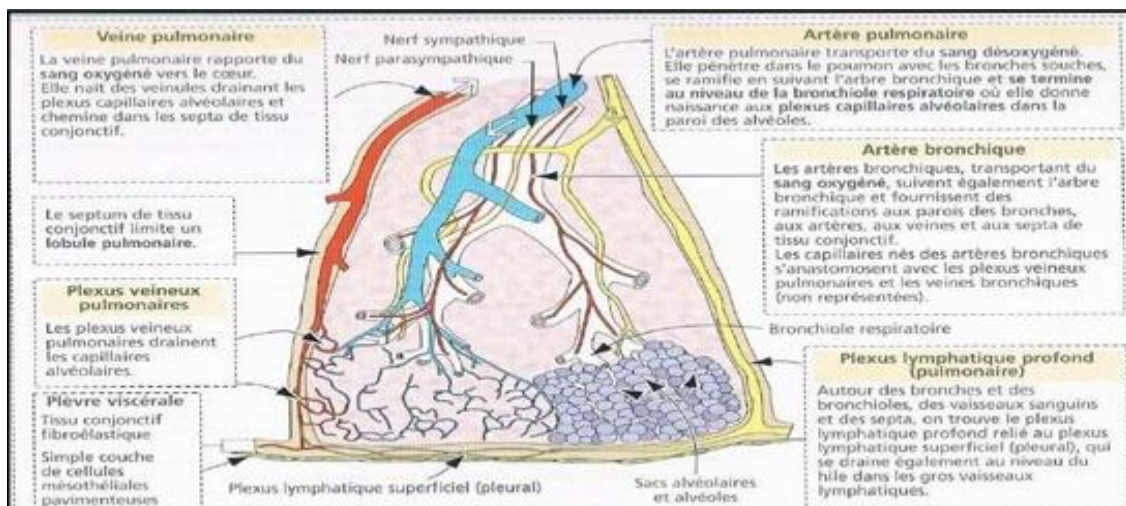


Figure 2: Vascularisation pulmonaire (Stevens et al., 2006).

4.3 Innervation

Les poumons sont schématiquement innervés par les systèmes sympathique et parasympathique :

L'innervation sympathique dilate les bronches, resserre les artères bronchiques et réduit les sécrétions.

L'innervation parasympathique par le nerf pneumogastrique contracte les bronches, relâche les artères bronchiques et peut provoquer une hypersécrétion (**Stevens, 2006**).

5. Histologie

Une coupe histologique du poumon montre les bronches, les bronchioles, les alvéoles, et la surface externe formée par la plèvre (**Alan et James, 2006**).

➤ Les Bronches

Formées :

- d'un épithélium cylindrique cilié pseudo-stratifié ;
- d'un chorion de tissu conjonctif abritant un nombre varié de glandes séro muqueuses ;
- du muscle lisse en quantité variée, associé à du tissu élastique disposés en bandes longitudinales ;
- des anneaux cartilagineux incomplets en proportion variée (**Alan et James, 2006**).

On trouve plusieurs types cellulaires à l'intérieur de cet épithélium :

◆ Les cellules ciliées sont cylindriques à l'arbre bronchique, mais elles sont plus basses et cubique au niveau des branches de division les plus distales et périphériques des bronches. Elles possèdent un noyau basal et un cytoplasme supra nucléaire contenant des lysosomes et de nombreuses mitochondries.

◆ Les cellules basales (reposant sur une lame basale) ils sont de petite taille et n'entrent pas en contact avec la lumière bronchiques et forment des cellules de régénération.

◆ Les cellules caliciformes : se dispersent entre les cellules ciliées. Elles sont nombreuses dans les bronches souches et lobaires. Leur nombre augmente au cours de certaines affections chroniques des bronches.

◆ Les cellules neuroendocrines : sont des petites cellules arrondies, ayant un noyau sombre et un cytoplasme clair. Elles sécrètent des hormones et des peptides, dont la bombésine et la sérotonine. Elle est plus abondante dans le poumon fœtal (**Alan et James, 2006**).

- La paroi des bronches contient du muscle lisse, du tissu lymphoïde et des glandes séromuqueuses :

La sous muqueuse de l'arbre bronchique contient du muscle lisse, glandes séromuqueuses et stroma conjonctif dont les fibres élastiques sont orientées en bandes

longitudinales. La paroi bronchique comporte du MALT. Les lymphocytes et les plasmocytes IgA sont disposés au contact des glandes bronchiques

-Les bronchioles sont les plus petites voies de conduction aérienne : Les bronchioles sont des chemins conducteurs distaux entrelacés entre des bronchioles munies des parties cartilagineuses et des zones où disparaît l'épithélium ciliaire. . Même structure que la bronche avec l'absence de glande séromuqueuse. En revanche, il apparaît un nouvel élément : la cellule de clara. Ces derniers ne sont pas ciliés et ne sécrètent pas de mucus. Ils prédominent dans les bronchioles terminales. Le réticulum endoplasmique lisse est abondant et les mitochondries sont nombreuses sous la face luminale (**Alan et James, 2006**).

➤ Les alvéoles

Les cellules des alvéoles sont des pneumocytes de type 1 et de type 2, qui tapissent la membrane basale, et des macrophages alvéolaires (Figure03).

◆Les pneumocytes de type 1

Ce sont des cellules très plates adaptées aux échanges gazeux. Elles représentent 40 % de toutes les cellules alvéolaires (noyaux aplati) et sont unies par des jonctions serrées. Leur cytoplasme ne contient que des mitochondries et des organites rares, à tel point qu'ils forment une très fine couche sur la membrane basale alvéolaire, épousant parfaitement la barrière air-sang.

◆Les pneumocytes de type 2

Ces cellules sont très arrondies et couvrent une moindre surface des alvéoles contrairement au premier type et représentent 60 % de toutes les cellules des alvéoles. Ils ont un noyau sombre et rond, un cytoplasme riche en mitochondries et en réticulum endoplasmique lisse et granuleux. Les pneumocytes de type 2 sécrètent un surfactant qui agit comme un détergent, réduisant la tension superficielle des alvéoles, empêchant l'effondrement et l'adhésion des parois alvéolaires en fin d'expiration et favorisant l'expansion lors de l'inspiration (**Alan et James, 2006**).

◆Les macrophages alvéolaires

Habituellement, les macrophages se déposent à la surface du revêtement alvéolaire et contiennent du matériel phagocyté, en particulier des particules de carbone (**Alan et James, 2006**). Le tissu élastique est un constituant essentiel de la paroi alvéolaire.

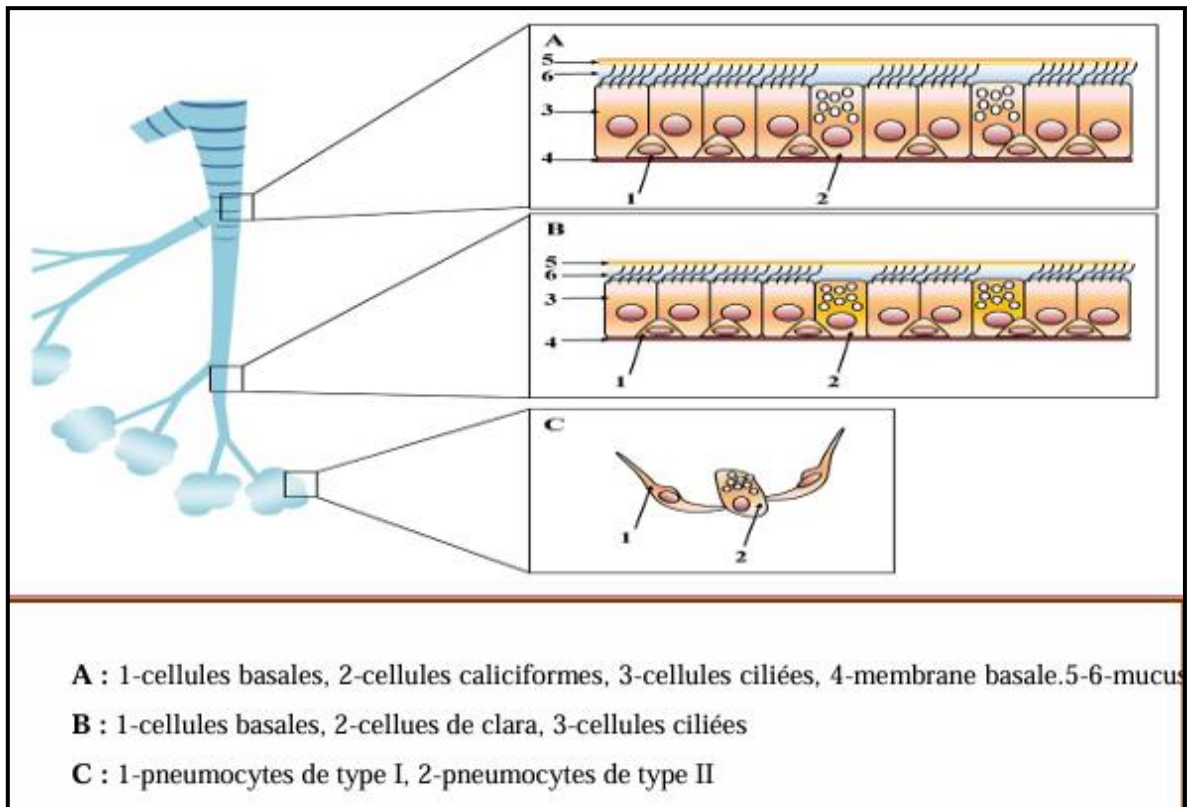


Figure 3: Structure de l'épithélium respiratoire (Adam et al ; 2013).

➤ La plèvre

Elle correspond à la surface interne de la cavité thoracique et à la surface externe des poumons. Elles sont lisses et se glissent les uns sur les autres avec une petite quantité de lubrifiant. La plèvre viscérale est la surface externe du poumon et se compose de cinq couches :

- ◆ Une couche externe de cellules mésothéliales ;
- ◆ Une fine bande de tissu conjonctif lâche ;
- ◆ Une couche externe irrégulière des fibres élastiques ;
- ◆ Une bande interne de tissu conjonctif lâche qui contient des vaisseaux lymphatiques, des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses ainsi que des cellules musculaires lisses.
- ◆ Une bande claire des fibres élastiques courtes, médialement, dont certaines se confondent avec les fibres élastiques des divisions inter-alvéolaires, provenant des groupes terminaux des alvéoles (Alan et James, 2006).

6. Rôle des poumons

Le poumon est l'organe principal de la physiologie respiratoire. La fonction première du système respiratoire est d'approvisionner le corps en oxygène et de le débarrasser du dioxyde de carbone. Quatre phénomènes distincts qui constituent la respiration doivent se produire pour que cette fonction soit remplie :

•**La ventilation pulmonaire** : L'air doit entrer et sortir des poumons pour que les gaz présents dans les alvéoles pulmonaires soient constamment renouvelés : c'est la respiration.

•**La respiration externe** : C'est l'échange de gaz entre les capillaires pulmonaires et les alvéoles pulmonaires. Lors de la respiration externe, des échanges se produisent entre le sang et l'extérieur du corps.

•**Le transport des gaz respiratoires** : L'oxygène pénètre dans les poumons et les cellules des tissus et le dioxyde de carbone sort par la circulation sanguine.

•**La respiration interne** : Il s'agit de l'échange de gaz entre les cellules sanguines et les tissus qui se produisent dans les capillaires systémiques du corps (Elaine, 2008).

7. Le cancer des poumons

7.1 Epidémiologie

Selon **Globocan, 2012**, environ 14,1 millions de nouveaux cas de cancer et 8,2 millions de décès liés au cancer sont survenus en 2012, contre 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement. Selon les estimations de la prolifération pour 2012, il est clair que 32,6 millions de personnes (plus de 15) ont été diagnostiquées avec un cancer au cours des cinq années précédentes.

Selon **l'OMS 2014**, le cancer du poumon est la maladie la plus fréquente à l'échelle mondiale, avec (1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), suivi par le cancer du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total). Le cancer du poumon était responsables de la majorité des décès par cancer, avec 1,6 million de décès, soit 19,4% du total, du foie (0,8 million de décès, soit 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total).

D'après **l'OMS 2018**, le cancer deuxième cause des décès dans le monde, a tué 8,8 millions des personnes en 2015. Environ 1 décès sur 6 dans le monde est dû au cancer.

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, environ 70 % des décès par cancer surviennent.

Les cinq principaux facteurs de risque comportementaux et nutritionnels, tels que l'indice de masse corporelle élevé, la faible consommation des fruits et légumes, l'exercice physique faible, le tabagisme et la consommation d'alcool, sont responsables d'environ un tiers des décès par cancer.

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

7.2 Cancer des poumons

Le cancer du poumon (ou carcinome bronchopulmonaire) résulte d'une transformation maligne de l'épithélium tapissant les voies respiratoires à l'intérieur du thorax (trachée et bronches), Il s'agit d'un cancer grave dont le taux de récurrence élevé est largement associé à la consommation de tabac ainsi qu'à certaines expositions professionnelles et à la pollution de l'air et des habitations. Le pronostic de ce cancer est sombre, avec un taux de survie à 5 ans de 15 % (Clément-Duchêne *et al.*, 2010).

7.2.1 Les symptômes

De temps en temps, il est impossible de ne détecter aucun symptôme. Les symptômes les plus courants sont les suivants :

- Une toux qui s'intensifie ou qui ne disparaît pas (il faut prendre soin d'aggraver la toux);
- Une douleur thoracique persistante, qui devient plus prononcée en toussant ou en respirant profondément;
- respiration sifflante ;
- essoufflement ;
- crachats de sang ;
- voix enrouée durant plus de 3 à 4 semaines ;
- Selon l'affection : bronchite ou pneumonie à répétition, perte de poids et d'appétit, fatigue chronique, maux de tête, douleurs osseuses, etc.

Cependant, d'autres problèmes de santé peuvent aussi être à l'origine de ces symptômes (Morrison, 2010).

7.2.2 Biologie du cancer de poumon (oncogénèse)

➤ *Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance*

◆**erbB2/HER2-neu**

Le proto-oncogène HER2 (HER2/neu/c-erbB2) code pour la protéine HER2, récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille du récepteur au facteur de croissance épidermique l'EGFR : famille des HER. Il y a quatre membres dans cette famille : EGFR (HER1/ ErbB1), HER2/neu (ErbB2), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4) (**Mazières et Milia, 2012**).

Les voies concernées par la liaison du ligand avec son récepteur sont Ras/RAF/MEK/ERK, Phosphatidyl 3- kinase (PI3K)/Akt (PKB) mais aussi SRC, PLC γ , PKC.

La prolifération, la survie, l'invasion et l'angiogénèse sont favorisées par les voies de signalisation activées.

ErbB2 est surexprimé dans 20% - 35% des CBNPC, quasi exclusivement des adénocarcinomes. L'amplification du gène est retrouvée dans 10- 20 % de ces cancers.

Les signalisations en aval d'erbB2, Ils sont responsables d'un potentiel prolifératif accru, d'un pouvoir invasif et d'un phénotype angiogénique accru (**Zalcman et al., 2006**).

◆**c-kit**

Le récepteur tyrosine-kinase c-kit au facteur des cellules souches (SCF) est présent dans plus de 70 % des lignées cellulaires de CBPC, alors que la sécrétion par ces cellules de SCF montre encore une autocrinie les rendant autosuffisants. Cependant, in vivo, la surexpression de c-kit dans les tumeurs apparaît beaucoup plus rare (moins de 20 %) (**Zalcman et al., 2006**).

◆**Le récepteur à l'EGF (EGFR : Epidermol Growth Factor Receptor)**

Le récepteur à l'EGF (EGFR, ERBB-1 ou HER1) est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Il y a 4 membres dans la famille des récepteurs à l'EGF, à savoir HER1-4, qui est tous impliqués dans la cancérogénèse. Le gène EGFR est localisé sur le chromosome 7 (**Gibault et al., 2014**).

Chez les non-fumeurs, les mutations d'EGFR sont plus fréquentes que chez les fumeurs et chez les femmes que chez les hommes. Elles sont principalement observées dans 40 à 80 %

des CBNPC (les carcinomes adénocarcinomatiques, y compris les carcinomes mixtes adénosquameux, mais sont très rares dans les carcinomes épidermoïdes purs) (Mascaux, 2014).

Il est observé que le gène EGFR est amplifié dans 30% des carcinomes épidermoïdes et dans 15% des adénocarcinomes, mais jamais dans les carcinomes à petites cellules.

On observe une surexpression d'EGFR dans 60 % des patients souffrant de carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, ce qui serait lié à un pronostic plus défavorable (Hirsch *et al.*, 2008).

◆c-met/HGF « Hepatocyte Growth Factor Receptor »

Sur le chromosome 7, le gène MET se trouve et code pour le récepteur tyrosine-kinase à l'HGF (HGF-R). Le c-met et l'Hepatocyte Growth Factor (HGF) forment une boucle autocrine qui a été liée à un pronostic négatif dans les CBNPC et à une augmentation de la néo-angiogenèse. L'HGF favorise la mobilité des cellules et les capacités d'invasion des tumeurs (Gibault *et al.*, 2014 ; Zalcman *et al.*, 2006).

La surexpression de MET dans le cancer bronchique est fréquente. On la retrouve plus fréquemment dans les adénocarcinomes (67%), que dans les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (57%), les carcinomes épidermoïdes (57%) et les cancers bronchiques à petites cellules (25%) (Ruppert *et al.*, 2011).

Plusieurs mécanismes d'activation de MET ont été expliqués dans les CBNPC, principalement par la surexpression et l'amplification (Gibault *et al.*, 2014).

Dans les CBPC, on peut constater une expression élevée de c-met, et 12 % des CBPC, 8 % des adénocarcinomes pourraient présenter des mutations qui activent c-met dans le domaine juxta-membranaire (Zalcman *et al.*, 2006).

◆VEGF « Vascular Endothelial Growth Factor »

Le principal facteur de croissance des cellules endothéliales est le Vascular Endothelial Growth Factor A, qui favorise à la fois leur prolifération et leur migration, indispensables à la formation de nouveaux bourgeons vasculaires.

Le gène p53 joue un rôle dans une régulation négative qui favorise un équilibre physiologique en réprimant la transcription du gène codant pour le VEGF. Ainsi, l'inactivation de p53 par mutation fait évoluer la situation vers le phénotype angiogénique (Zalcman *et al.*, 2006).

L'activation du Ras par une mutation oncogénique peut entraîner l'activation des MMP 9 et entraîner également la production de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). On a constaté une méthylation du promoteur d'un inhibiteur des MMP, le TIMP3, dans 20 à 25 % des CBNPC, ce qui favorise l'activation de MMP9. Finalement, la présence du VEGF dans des CBNPC a été liée à une augmentation du potentiel métastatique et à un pronostic négatif (**Madelaine et Zalcman, 2005**).

◆*K-RAS*

En aval de l'EGFR, la protéine KRAS joue un rôle essentiel dans la transmission du signal entre le récepteur et les kinases cytoplasmiques (RAF et PIK3). Il s'agit d'une GTPase qui se fixe à la membrane plasmique et joue le rôle d'un commutateur on/off en recrutant et en activant des protéines indispensables à la propagation du signal lorsque le récepteur est sollicité (**Gibault *et al.*, 2014**).

3 % des CBNPC ont été observés avec des mutations ponctuelles de la kinase Raf, qui est un effecteur principal de Ras.

La PI3-kinase, une voie de signalisation en aval de Ras, active la kinase AKT, qui joue un rôle dans l'apoptose. Dans les CBNPC, on a observé de rares mutations (moins de 5 %) de la sous-unité catalytique de la PI3-kinase (PI3KCA) (p110 α), qui sont responsables d'une activation constitutive de l'activité kinase et d'une résistance à l'apoptose.

La mutation de K-Ras sur l'un des trois acides aminés (12, 13 et 61) impliqués dans la liaison au GDP/GTP est présente dans 30% des adénocarcinomes bronchiques (**Zalcman *et al.*, 2006**).

Des trans-versions (G > T ou G > C) de KRAS sont observées chez les patients fumeurs suite à l'exposition au tabac (**Gibault *et al.*, 2014**).

◆*BRAF*

BRAF est une protéine kinase en aval de KRAS qui permet la transmission du message aux kinases MEK (MAPK). Dans environ 3% des adénocarcinomes du poumon, on a identifié des mutations qui activent le BRAF. En général, les individus atteints sont des fumeurs ou des fumeurs anciens (**Gibault *et al.*, 2014**).

◆*PIK3/AKT et la voie mTOR*

En même temps que la voie RAS/MAPK est activée, la voie de signalisation PIK3/AKT/mTOR est une cible en aval de l'EGFR, liée à la survie cellulaire, à l'échappement à l'apoptose, à l'acquisition d'une mobilité cellulaire et à l'angiogenèse.

Il a été observé des mutations de la sous-unité catalytique de la PI3K (PI3KCA) dans différents cancers, y compris les adénocarcinomes du poumon.

La présence des mutations d'AKT est extrêmement rare, la mutation p.E17K a été identifiée dans moins de 1% des CBNPC.

Dans 10-20% des adénocarcinomes du poumon, les mutations inactivatrices de LKB1 (STK11) provoquent une activation de la voie mTOR en levant un contrôle négatif.

Ces altérations sont souvent associées au tabac, elles peuvent être concomitantes des mutations KRAS ou PIK3CA (**Gibault *et al.*, 2014**).

◆Réarrangement d'ALK

Le réarrangement d'ALK dans le cancer du poumon a été rapidement trouvé et un traitement spécifique contre ALK a été développé. Le gène de fusion entre EML4 et ALK est le résultat d'une inversion dans le bras court du chromosome 2 qui unit l'intron 13, contenant EML4, à l'intron 19, contenant ALK. La protéine de fusion produite est constituée d'une tyrosine kinase active.

Parmi les partenaires de fusion d'ALK, on peut citer KIF5B-ALK et TFG-ALK. Il est possible que ces fusions entraînent une translocation chromosomique en dehors du bras court du chromosome 2. Entre 2 et 7 % des CBNPC présentent des fusions du gène ALK, avec une prévalence plus élevée chez les non-fumeurs, chez les patients plus jeunes et dans les adénocarcinomes (**Mascaux, 2014 ; Gibault *et al.*, 2014**).

➤ Anomalies de la voie des gènes suppresseurs de tumeur

◆Voie de signalisation Rb/p16/E2F

Une voie de signalisation impliquant les protéines Rb, p16 et E2F régule étroitement la transition entre la phase G1 du cycle cellulaire, phase où la plupart des cellules épithéliales différenciées sont bloquées, et la phase S, phase où la cellule est engagée irréversiblement dans un cycle de division cellulaire.

La signalisation Rb/p16/E2F présente des modifications précoces lors de la carcinogenèse bronchique à plusieurs étapes.

Le bras court du chromosome 13 est délété dans plus de 80 % des carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) avec le gène du rétinoblastome (Rb). Les tumeurs bronchiques neuroendocrines à petites cellules sont causées par l'inactivation conditionnelle des deux gènes Rb et p53, ce qui laisse entendre qu'une sous-population épithéliale spécifique est plus particulièrement susceptible à cette combinaison des mutations et entraîne cette différenciation neuroendocrine.

Dans 50 % des CBPC, le gène suppresseur de tumeur p16 est inactivé par délétion du locus INK4a dans un tiers des cas, méthylation de son promoteur dans la moitié des cas et plus rarement par des mutations ponctuelles qui entraînent une absence de synthèse protéique.

Finalement, le gène de la cycline D1 est un proto-oncogène qui est amplifié en 11q13 dans 17 % des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Cependant, une hyper-expression de la protéine, sans amplification génique, est détectée en immunohistochimie dans des lésions pré-néoplasiques et dans 40 à 60 % des CBNPC, ce qui favorise la prolifération de ces cellules (**Madelaine et Zalczman, 2005**).

◆Voie de signalisation p53/p14 ARF /MDM2

De manière physiologique, un mécanisme de contrôle négatif de la progression du cycle est activé lorsque des dommages génotoxiques se manifestent dans la cellule. C'est la protéine nucléaire p53 qui joue le rôle de gardien du génome en détectant de telles anomalies.

La mutation la plus courante dans les cancers humains est le gène P53, et la protéine P53 est inactivée dans près de 90 % des cancers du poumon à petites cellules en raison des mutations non-sens, généralement situées dans le domaine de liaison à l'ADN. Quand le gène P53 sauvage est à nouveau exprimé dans les cellules tumorales, elles sont à nouveau mises à mort. En l'absence de la protéine p53 fonctionnelle, les cellules qui ont subi des dommages à leur ADN peuvent se diviser, ce qui entraîne des mutations dans les cellules filles.

Le gène suppresseur de tumeur P53 est le plus souvent inactivé par mutation d'un allèle et délétion de l'autre allèle dans les cancers bronchiques. Cette inactivation se produit à un stade précoce de la carcinogenèse par étapes. Comme elle est repérée dès le stade de la métaplasie malpighienne (lésion précurseuse des épidermoïdes) ou de l'hyperplasie alvéolaire atypique (lésion précurseuse des adénocarcinomes) (**Madelaine et Zalczman, 2005**).

Avant p53, la protéine P14 ARF est produite par la transcription du gène P16 INK4a à partir d'un autre promoteur. L'activité de p53 est augmentée par cette protéine en se liant à MDM2, un régulateur négatif de p53. Dans deux tiers des CPC du poumon, les études

immuno-histochimiques ont révélé une diminution de l'expression de P14 ARF (**Lariot et al., 2010**).

➤ Apoptose

◆Les protéines anti-apoptotiques

On observe souvent une surexpression de la protéine BCL2 dans les CPC du poumon (jusqu'à 90% des CPC). L'oncogénèse, la progression tumorale et la résistance des CPC aux traitements antitumoraux (cisplatine, doxorubicine, étoposide et radiations ionisantes) sont des éléments liés à la surexpression de BCL2.

Le taux d'expression de la cible influence l'effet pro-apoptotique de ces molécules anti-sens : plus l'expression de BCL2 est élevée, plus l'effet antitumoral est élevé. La résistance à l'apoptose est également influencée par d'autres protéines anti-apoptotiques comme BCLXL et MCL1 (**Lariot et al., 2010**).

◆La télomérase

Les télomères sont allongés par la télomérase, une enzyme dont l'activité est généralement très faible dans les cellules normales. On observe souvent une augmentation (> 50 %) dans les CBNPC agressifs (et les CBPC), ce qui empêche le raccourcissement chromosomique qui se produit lors de la division cellulaire et donc l'apoptose (**Chater, 2014**).

7.3 Les type de cancer pulmonaire

Les cancers bronchiques primitifs sont classés en deux grandes catégories clinicopathologiques : les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CNPC), comprenant (les carcinomes malpighiens, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules) et les carcinomes à petites cellules (CPC) (**Broeck AVD, 2009; Wislez et al., 2010**).

◆Les carcinomes épidermoïdes

Il s'agit de carcinomes non à petites cellules qui se situent principalement dans une bronche lobaire ou segmentaire (**Denotte, 2009**).

◆Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont classés en 4 sous- groupes histologiques différents : les acinaires papillaires bronchiolo-alvéolaires et les carcinomes solides avec la production de mucine. Ils sont situés en bordure dans les zones sous-pleurales (**Denotte, 2009**).

◆Les carcinomes à petites cellules

Ces tumeurs ont une grande capacité métastatique et sont les plus agressives. En général, ils se développent dans les bronches principales (**Bousquet**).

◆Les carcinomes à grandes cellules

Il s'agit des tumeurs qui ne présentent pas les caractéristiques d'un cancer bronchique à petites cellules et qui ne présentent ni différenciation épidermoïde ni différenciation glandulaire, ce qui constitue principalement un diagnostic d'exclusion (**Takei et al., 2002**).

8. Classification TNM du cancer de poumon

Le but d'une telle classification est de fournir un diagnostic permettant d'intégrer les patients dans des protocoles thérapeutiques et de servir de fondement aux études épidémiologiques et biologiques (**Arnaud Van Den Broeck, 2009**). Le diagnostic doit reposer sur des critères histologiques simples et reproductibles.

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

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

Tableau 1 : Classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire (Groome et al., 2007).

Taille	T0	Pas de signe de tumeur primaire
	T1	Diamètre de la tumeur ≤ 3 cm dans son diamètre le plus grand Pas de signe d'invasion au-delà de la bronche lobaire a : tumeur ≤ 2 cm dans son diamètre le plus grand b : tumeur > 2 mais ≤ 3 cm
	T2	Diamètre > 3 cm et / ou envahissement de la bronche principale > 2 cm de la carène (zone de bifurcation trachéale où se forme les 2 bronches principales) et / ou envahissement de la plèvre et / ou atélectasie lobaire (manque d'oxygénation d'une partie du poumon suite à l'obstruction d'une bronche) a : Tumeur > 3 mais ≤ 5 cm b : tumeur > 5 mais ≤ 7 cm
	T3	Tumeur de toutes tailles avec envahissement d'une structure adjacente (paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale, péricarde pariétal) ou tumeur à moins de 2 cm de la carène sans envahissement ou atélectasie ou nodules tumoraux séparés dans le même lobe
	T4	Tumeur de toutes tailles avec invasion des organes suivants : - Médiastin - Coeur - Gros vaisseaux - Trachée - Nerf laryngé - OEsophage - Corps des vertèbres - Carène ou plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe ou tumeur avec effusion pleurale ou péricardique
Ganglions	N0	Pas d'envahissement des ganglions lymphatiques
	N1	Envahissement ipsilatéral des ganglions péri bronchiques, hilaires ou intra pulmonaires
	N2	Envahissement ipsilatéral des ganglions médiastinaux et/ou sous-carénaires
	N3	Envahissement controlatéral des ganglions médiastinaux, hilaire et/ou envahissement ipsilatéral ou controlatéral des ganglions scalènes ou supra claviculaires.
Métastases	M0	Absence de métastase
	M1	Présence de métastases et/ou nodules tumoraux sur les autres lobes pulmonaires a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe contro-latéral b : Métastases à distance

9. Traitement par chimiothérapie

La chimiothérapie est une méthode de traitement qui implique l'administration des médicaments qui ciblent les cellules cancéreuses, que ce soit en les détruisant ou en les empêchant de se multiplier. Par conséquent, ces médicaments sont extrêmement puissants et leur dosage, leur rythme d'administration et leur association entre eux dépendent de l'état et de la pathologie du patient et du stade du cancer (**Ligue contre le Cancer, 2015**).

Le traitement par chimiothérapie peut être le premier choix ou au contraire être une complémentation de la chirurgie ou de la radiothérapie. On parlera donc de chimiothérapie préventive ou de « chimiothérapie adjuvante ».

Les modes d'action de quelques substances utilisées en chimiothérapie sont présentés ci-dessous :

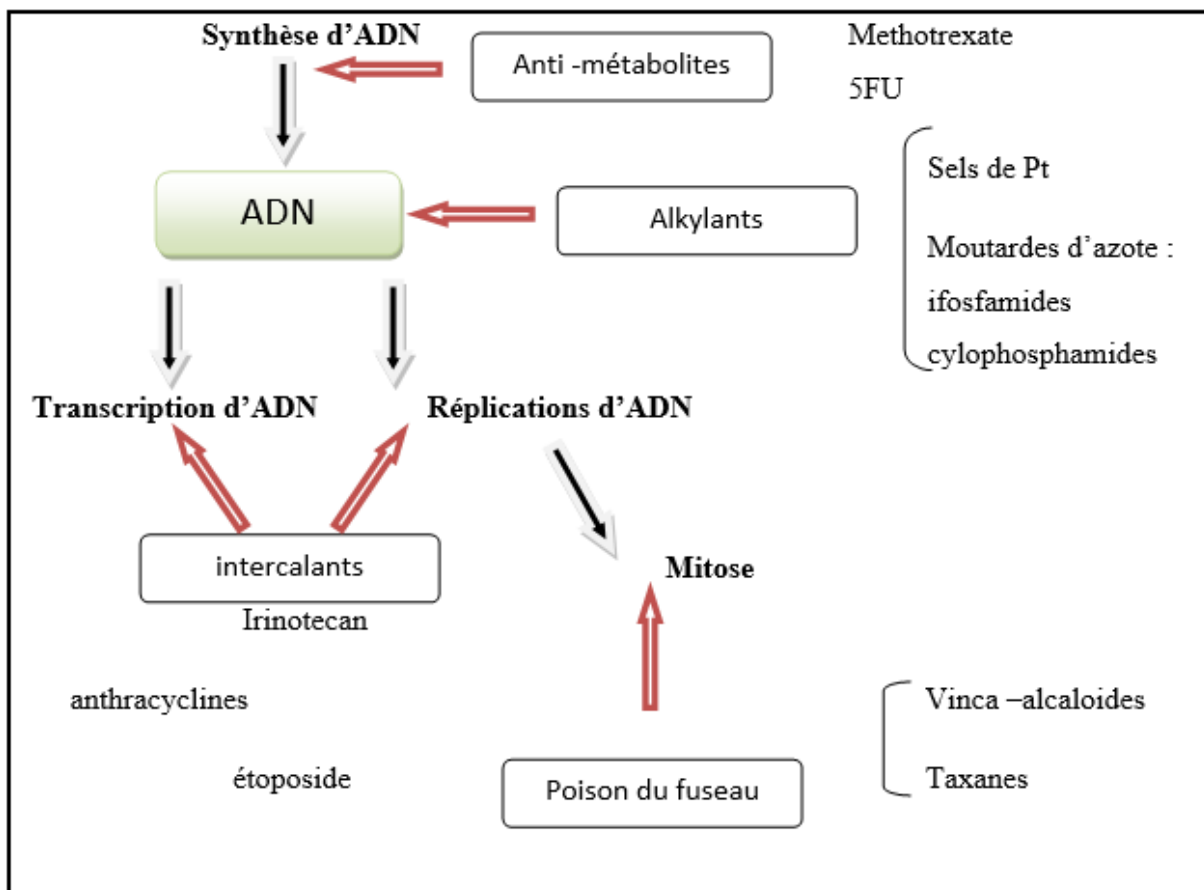


Figure 4 : Mode d'action de quelques médicaments de la chimiothérapie (www.slideplayer.fr 2018).

Pour traiter le cancer pulmonaire non à petites cellules, quatre types des médicaments sont utilisés :

◆Les alkylants

Les agents anticancéreux tels que le sel de platine, l'isophosfamide et la cyclophosphamide sont des alkylants. L'ADN, qui est la source de l'information génétique de la cellule, est la principale cible des agents anticancéreux connus (**Pourquier, 2011**).

Les substances alkylantes provoquent une déformation de la double hélice de l'ADN, ce qui empêche sa réplication (**Starha et al., 2010 ; Amr et al., 2009**), de nos jours, ces substances sont utilisées pour traiter des tumeurs cérébrales, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon, des leucémies et même des lymphomes (**Vital Durand et Jeune, 2013**).

◆Les intercalants

Les substances intercalantes telles que (l'irinotecan, les anthracyclines et l'étoposide) provoquent des ruptures de l'ADN à simple et double brin, ce qui entraîne l'effet toxique. Différentes molécules font partie de cette famille et sont recommandées dans différents types des cancers : Les lymphomes, qu'ils soient hodgkiniens ou non hodgkiniens, les adénocarcinomes du sein, de l'ovaire, de l'estomac, le cancer bronchique à petites cellules ou la leucémie lymphoïde chronique (**Lansiaux et Pourquier, 2011**).

◆Les antimétabolites

Les antimétabolites, comme le méthotrexate et le 5 FU (Fluoro-Uracile), sont des substances qui perturbent la production d'acides nucléiques, que ce soit par :

- La restriction de la production d'acides nucléotides et d'acides nucléiques, qui entraîne un blocage de la production d'ADN, s'il est prolongé, entraîne la mort cellulaire.
- Incorporation dans les acides nucléiques (**Florain, 2009**).

◆Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau tels que (vinca alcaloïdes et taxanes) sont des substances qui entravent le processus de mitose cellulaire et entraînent l'apoptose des cellules traitées. Leurs effets se concentrent principalement sur la formation et le fonctionnement du fuseau mitotique par la tubuline et d'autres protéines (**Dorosz, 2007**).

10. L'hémogramme

L'hémogramme consiste en une analyse quantitative et qualitative des éléments présents dans le sang. (Abissey, 1991 ; Levy, 1998).

Ces éléments du sang sont les suivants :

- les globules rouges ou hématies ;
- les globules blancs ou leucocytes ;
- les plaquettes ou thrombocytes

Il s'agit d'un examen d'orientation pour diverses affections. On le demande le plus fréquemment, car il est essentiel dans tous les bilans hématologiques. L'hémogramme est effectué en utilisant du sang veineux ou capillaire prélevé sur un anticoagulant, l'EDTA (Ethylène Diamine Tétra acétique).

L'étude quantitative comprend :

- la numération globulaire (hématies, leucocytes, plaquettes) ;
- la détermination de l'hématocrite (Hte) et du taux d'hémoglobine (Tx d'Hb) ;
- la détermination des constantes érythrocytaires :
 - le Volume globulaire moyen (VGM) ;
 - la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) ;
 - concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

10.1 Etude quantitative des éléments figurés du sang

10.1.1 Numération globulaire

La numération implique le nombre de cellules sanguines par millilitre de sang. Elle offre la possibilité d'évaluer certains aspects des fonctions contrôlées par ces diverses populations des globules. Les valeurs normales des globules rouges et des globules blancs sont présentées dans le tableau ci-dessous (Barre-sinousif, 2001 ; Bernard *et al.*, 1998).

10.1.2 Les globules rouges

Il s'agit de cellules dont la fonction principale est de transporter l'oxygène (et le gaz carbonique). Elle assure cette fonction grâce à l'hémoglobine qu'elle renferme. En général, la numération des globules rouges n'a guère d'intérêt pour l'interprétation de l'hémogramme. Il n'y a pas de différence raciale (Bruno, 2000).

10.1.3 Les globules blancs

La concentration normale de leucocytes varie considérablement d'un individu à l'autre en fonction de l'âge et de la race. Le taux habituel se situe entre 4 et 10,103 mm³.

10.1.4 Les plaquettes

Le taux de plaquettes sanguines habituel varie de 150.000 à 400.000/mm³ (**Claudio et al., 1986**).

10.1.5 L'hémoglobine et l'hématocrite

L'hémoglobine est le colorant respiratoire du globule rouge. Il est pesé par unité de volume sanguin. Le taux d'hémoglobine est le critère le plus précis pour évaluer la capacité à fournir de l'oxygène au sang. Il offre également une définition de la notion d'anémie (**Doumbia, 2008**). On l'exprime en gramme pour 100 ml de sang (g/100 ml).

L'hématocrite correspond à la partie du volume sanguin qui est occupée par les hématies après la centrifugation ; il correspond au volume globulaire pour 100 ml de sang. Elle est représentée en pourcentage.

Les valeurs de référence de la numération globulaire et des constantes hématologiques sont illustrées par le tableau.

Table 2 : La numération globulaire et les constantes hématologiques (Bernard et al., 1998).

Paramètre	Nouveau-nés	Enfants	Hommes	Femmes
GR (106/mm³)	5-6, 2	3, 6-5	4, 5-6	4-5, 4
GB (103/mm³)	10-25	4-10	4-10	4-10
HG (g/100ml)	14-20	12-16	13-18	12-16
Hte (%)	44-62	36-44	40-54	35-47
PQ (103 /mm³)	150-400	150-400	150-400	150-400

Les plaquettes sont les cellules sanguines les plus petites. Ils ont un volume d'environ 7 à 10 micromètres cubes (**Brun vezinet et al., 2000**) quel que soit l'âge, le sexe et la race, le nombre normal de plaquettes par mm³ de sang est identique. On qualifie une diminution des PQ de thrombopénie. En revanche, si les PQ augmentent au-delà de 500.000/mm³, cela indique une thrombocytose (**Bernard et al., 1998**).

MATERIEL ET METHODES

1. Objectifs

Notre étude a été réalisée au sein du laboratoire centrale et au service d'oncologie à l'établissement hospitalier Dr BENZARDJEB de Ain Témouchen.

Cette présente étude a pour objective d'évaluer les paramètres hématologique pour les patients atteints de cancer du poumon, par une étude, prospective épidémiologique, descriptive et transversale.

2. Population étudiée

Notre travail a été réalisé au sein de service d'oncologie à l'établissement hospitalier Dr BENZARDJEB d'Ain Témouchen, durant la période étalée du 01 Mars 2024 au 15 Mars 2024 sur un total de 10 patients atteint de cancer repartis en 9 patients de sexe masculin et 01 autre de sexe féminin, dont l'âge moyen est de 57 ans avec des extrêmes de 44 ans et de 70 ans.

3. Méthodologie du travail

La méthodologie de travail suivie au cours de cette étude a été divisée en trois étapes :

- 1^{ère} étape : la collection des données était par méthode exhaustive (**annexe 1**)
- 2^{ème} étape : le tri des données en tableaux et en histogrammes.
- 3^{ème} étape : l'interprétation des résultats obtenus ainsi que leurs discussion (on les compare avec ceux d'autres études).

Dans le but : d'évaluer une grandeur statistique comme la moyenne et l'écartype.

4. Recueil des données (annexe 02)

Un interrogatoire a été mené auprès des patients (Voir Annexe 01) incluant le statut anthropométrique (l'âge, le poids (kg), la taille (m)), le sexe et les facteurs de risque potentiels, tels que la maladie de diabète, HTA, l'obésité et dyslipidémie.

Nous avons également utilisé les dossiers médicaux pour le recueil des données.

5. Considérations éthiques

Tous les patients sélectionnés sont informés sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement et toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées.

6. Méthodes

6.1 Prélèvements (annexe 01)

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur des tubes avec anticoagulant (EDTA) pour la numération de formule sanguine ou hémogramme. Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise puis analysé à l'aide d'un automate.

7. Analyses des marqueurs de l'inflammation

7.1 Hémogramme

Examen qui, à la suite d'une prise de sang, vise à compter et classer différents composants du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) afin de déterminer si leur nombre est suffisant ou excessif. On parle également de numération formule sanguine, abrégée en NFS ou NF.

8. Analyse statistique (annexe 03)

Les résultats de notre étude sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type. L'analyse descriptive des données et des paramètres biologiques a été réalisée en utilisant le logiciel «Excel 2007».

RESULTATS ET DISSCUSSION

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Les cellules issues de cette prolifération dérivent toutes à partir d'une cellule initiatrice ayant acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de former des métastases.

Un suivi biologique pour les patients cancéreux doit être régulier, c'est dans cette optique que s'inscrit cette étude, ayant pour objectif d'évaluer les paramètres hématologique pour les patients atteint du cancer pulmonaire.

Notons que, 10 patients qui ont fait l'objet de l'étude réalisée au sein du laboratoire centrale et au service d'oncologie à l'établissement hospitalier Dr BENZARDJEB de Ain Témouchent

1. Les caractéristiques de la population étudiée

1.1 Répartition des patients selon l'âge

Notre étude regroupe 10 patients atteints du cancer du poumon, dont l'âge varie entre 44 et 70. Nous constatons une dominance dans la tranche d'âge 63,5-70, soit 40% de notre population.

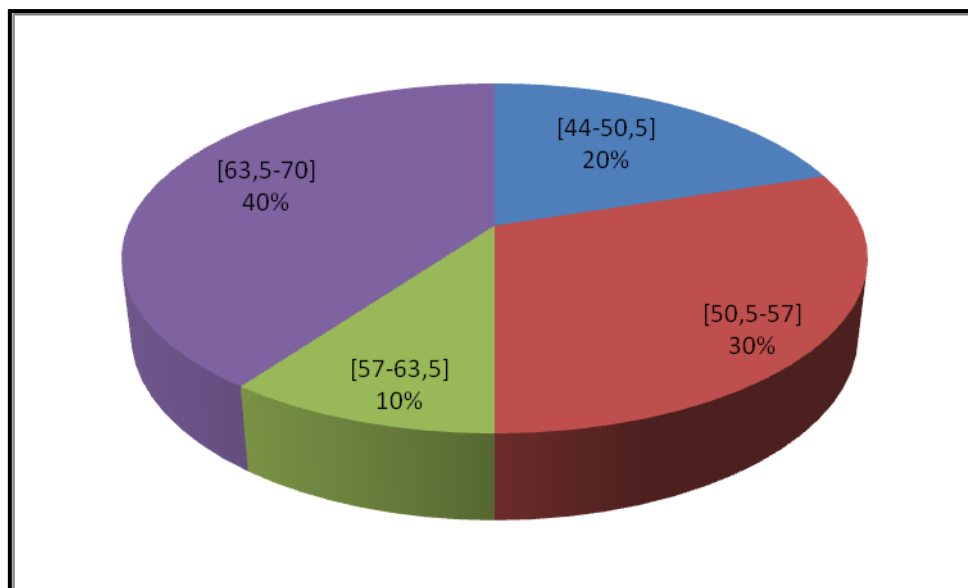


Figure 5 : Répartition des patients de cancer du poumon selon l'âge.

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du poumon est la tranche d'âge [63.5 – 70] car elle représente 40 % des cas étudiés. En revanche, l'étude de **Mazières (2014)** indique que la tranche d'âge la plus touchée est 70-74 ans chez l'homme et de 50-80 ans chez la femme.

L'incidence du cancer du poumon est fortement liée à l'âge. Bien que la prévalence du tabagisme chez les personnes âgées de 65 ans soit plus faible, le cancer du poumon se manifeste souvent à un âge avancé en raison du temps nécessaire au développement de la maladie. Dans notre série la moyenne d'âge du diagnostic était à 57 ans, ce qui est en désaccord avec celles de (Quoix et Lamarié, 2011), de (Gadelis *et al.*, 2013), où l'âge moyen du diagnostic se situe aux alentours de 64,7 ans et 65 ans respectivement. Selon notre étude, les sujets [57 – 63.5 [ans présentent la fréquence faible de cancer du poumon (10%), tandis que ceux âgés de [44 – 50.5 [ans ont une fréquence moyenne (20%), et ceux de [50.5 – 57 [représentent la fréquence plus élevée (30%). La tranche d'âge la plus touchée est celle des patients dont l'âge est compris [63.5 -70 [ans, représentant 40% des cas. Selon les données canadiennes de Tanya Navaneelan et Teresa Janz, le cancer du poumon est le plus courant chez les individus âgés de 50 ans et plus. En 2007, 95,5 % des cas nouveaux ont été détectés chez des personnes de ce groupe d'âge. Un risque plus élevé de cancer du poumon est lié à l'âge, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, mais le risque augmente plus rapidement chez les hommes. Même si les hommes ont généralement une probabilité plus élevée d'être atteints de cancer du poumon, les statistiques montrent que le taux de diagnostic est en réalité plus élevé chez les femmes avant l'âge de 55 ans. Toutefois, vers 55 ans, les hommes commencent à être plus nombreux que les femmes parmi les patients atteints de cancer du poumon, et cette tendance continue.

1.2 Répartition des patients selon le sexe

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

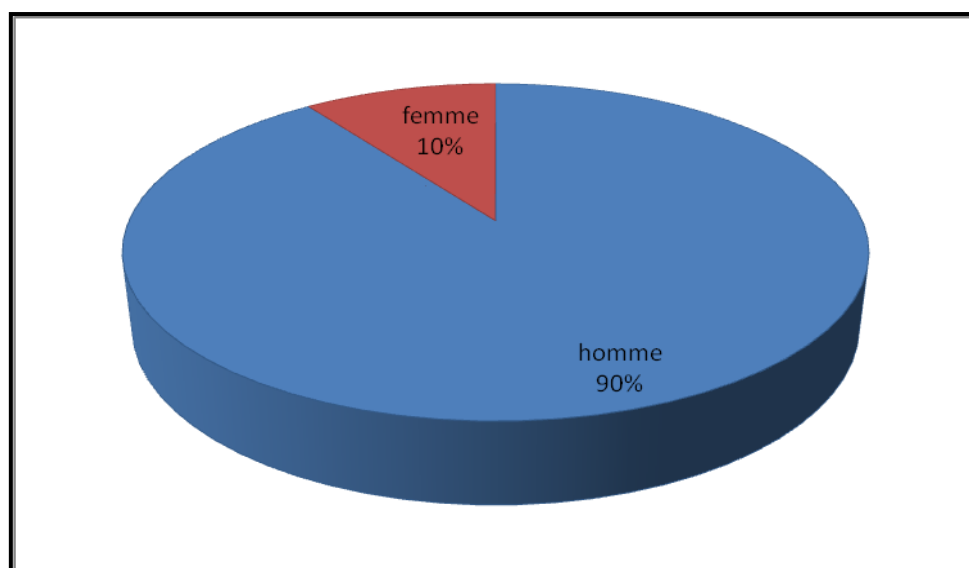


Figure 6: Répartition des patients de cancer des poumons selon le sexe

Dans la population étudiée, nous constatons une prédominance masculine avec un taux de 90 %. Chez le sexe féminin, l'incidence n'est que de 10 %. Le cancer de poumon touche plus particulièrement les hommes que les femmes.

Cette prédominance est due à plusieurs facteurs :

La différence entre les deux sexes est due aux habitudes tabagiques chez les hommes, de plus, les femmes commencent, généralement, à fumer plus tardivement que les hommes **Couroud (2015)**.

Les maladies respiratoires (la bronchite chronique, l'emphysème, la tuberculose, la pneumonie) sont des facteurs de risque connus de cancer du poumon chez les deux sexes.

En effet, le risque de cancer du poumon est augmenté en présence d'un déficit des fonctions respiratoires et ce risque est plus important chez les femmes que chez les hommes **Papadopoulos, (2012)**.

La relation entre le cancer pulmonaire et les hormones sexuelles féminines peut être expliquée par la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales (ERb), dans des modèles expérimentaux murins de xénogreffes, la croissance de tumeurs bronchiques est régulée par l'activation des récepteurs ostrogéniques (**Ben Aissa et al., 2012**).

Notre résultats concorde aussi l'étude menée par **Karam Yahia Belmokhtar et ses collègues en 2019**, selon cette étude, entre **2005** et **2014**, 738 patients souffrant d'un cancer du poumon ont été enregistrés au CRO, dont la majorité était masculine (671 hommes représentant 91% et 67 femmes représentant 9%). Il en est de même des chiffres sur l'incidence du cancer broncho pulmonaire en France en **2012**, avec un nombre de cas estimé à 39 495, dont 71 % chez les hommes le cancer du poumon est également classé en deuxième position en France après le cancer colorectal, ce qui est en accord avec cette étude. Après les cancers du sein et le cancer colorectal, le cancer du poumon était en troisième position chez les femmes, avec 11 284 cas en 2012. C'est près de 7,3% des cas de cancer nouveaux chez les femmes cette année-là (**Locatelli et al, 2015**). À l'échelle mondiale, le cancer du poumon est le premier cancer chez l'homme et le quatrième chez la femme (**Eilstein et al., 2014**).

1.3 Selon les facteurs de risques

On constate chez 10 patients lors de l'étude des facteurs de risque liés au cancer du poumon, 7 patients fumeurs de tabac. Le tabac est donc le facteur de risque le plus fréquent de développer des tumeurs au niveau des poumons, avec une fréquence de 70% et le pourcentage restant 30% est dû à d'autres facteurs de risque.

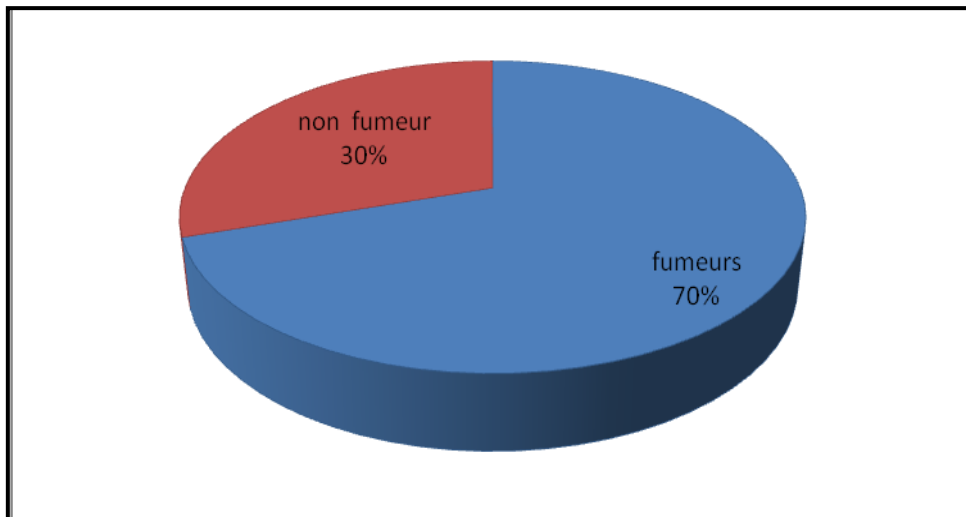


Figure 7: Répartition des patients de cancer des poumons selon les facteurs de risque.

Notre étude montre que le tabagisme est un facteur prédisposant d'un cancer pulmonaire soit 70%, et le 30 % resté représente par d'autres facteurs chez la population étudiée.

La corrélation entre la consommation de tabac et l'incidence du cancer pulmonaire est reconnue depuis les années 50. Nos résultats sont en accord avec les études de (**Thiberville et Paris, 2004 ; Quoix et Lamarié, 2011 ; Oukabli et al., 2011**) où le risque du cancer pulmonaire attribuable au tabagisme est estimé à 80-90% dans des cas incidents et affectant toutes les formes. Notre résultat est aussi en accord avec d'autres nombreuses recherches à l'échelle mondiale, notamment au Liban (**Aoun et al., 2013**), au Maroc Oriental (**Belmokhtar et al., 2019**) et dans les publications de l'Organisation mondiale de la santé concernant l'évaluation des risques cancérigènes pour l'homme, donc les fumeurs de cigarettes ont un risque plus élevé de basculer dans un cancer du poumon par rapport aux non-fumeurs.

La fumée de cigarette irrite et obstrue les voies respiratoires, ce qui entraîne une réduction de la fonction pulmonaire. Son impact sur les tissus pulmonaires se manifeste également par une inflammation des voies respiratoires. Cela est principalement causé par une augmentation de la production et de la libération des médiateurs inflammatoires, la production de cytokines pro-inflammatoires, la modulation des molécules d'adhésion et la perturbation du processus immuno régulateur. En outre, la fumée de cigarette a des conséquences néfastes sur le système immunitaire, affectant ainsi la réponse immunitaire dans les voies respiratoires. Il peut également avoir un impact sur le système nerveux central, ce qui peut perturber la régulation des processus inflammatoires dans les poumons (**Brunnemann et al., 1991**).

1.4. Répartition des patients selon les maladies associées

Dans notre étude, sur 10 patients, 3 d'entre eux n'avaient aucune autre maladie. Selon les résultats, la tension artérielle est la principale maladie associée avec une fréquence de 40 %, suivis par le diabète, l'obésité et la dyslipidémie avec un pourcentage égal de 10 %, comme montre la figure ci-dessous (**Figure 08**).

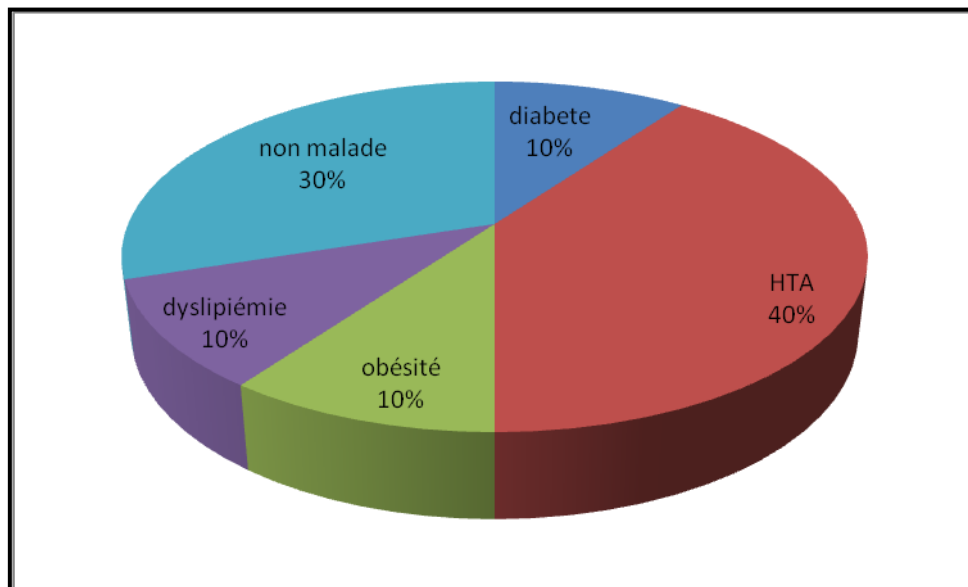


Figure 8: Répartition des patients de cancer des poumons selon les maladies associées.

Les patients atteints de cancer du poumon ont souvent plusieurs maladies associées, qui peuvent avoir un impact sur leur traitement, leur pronostic et la qualité des soins reçus en oncologie. Selon notre étude l'hypertension artérielle (HTA) figure parmi les maladies les plus fréquentes avec une prévalence de 40%. Nos résultats sont en accord à ceux révélés par **Paul Duvillier** dans son récent article intitulé « Hypertension artérielle et cancer : les liaisons dangereuses », où il met en évidence que l'HTA est la comorbidité la plus courante, avec une prévalence élevée de 38%. Le traitement chimiothérapie du cancer du poumon peut avoir un impact sur la tension artérielle. Les individus atteints d'hypertension préexistante peuvent présenter une sensibilité accrue aux effets indésirables cardiovasculaires. Ce traitement, susceptible d'entraîner d'autres complications et d'augmenter les taux des maladies cardiovasculaires, devient la principale cause de mortalité chez ces patients après la récurrence du cancer **Paul (2022)**.

L'HTA chronique peut conduire à une augmentation du muscle cardiaque et à une détérioration de la fonction cardiaque. Il est possible que cela entraîne une augmentation de la charge de travail du cœur et entraîne une pression supplémentaire sur les poumons, qui

peuvent déjà être touchés par le cancer du poumon. Les patients atteints de cancer du poumon peuvent être davantage touchés par cette altération de la fonction cardiaque et pulmonaire, ce qui peut aggraver les symptômes respiratoires tels que l'essoufflement. Le principal mécanisme impliqué dans le lien entre l'hypertension artérielle (HTA) et le cancer est l'angiogenèse, notamment les facteurs angiogéniques tels que le VEGF.

Le VEGF a un rôle essentiel en permettant aux tumeurs cancéreuses de créer de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui favorise la croissance et la propagation des tumeurs. En outre, l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, favorise également la synthèse de VEGF, ce qui explique le lien entre l'hypertension artérielle et le cancer (**Ederhy *et al.*, 2018**).

Outre l'hypertension artérielle, le diabète constituait 10% des cas de notre étude. Il est possible que la coexistence de diabète et de cancer du poumon ait des conséquences significatives sur la prise en charge médicale et les résultats cliniques des patients. Selon les recherches sur la corrélation entre le diabète et le cancer, il est démontré que la surmortalité des patients atteints de diabète par tumeurs malignes est de 21 % chez les hommes et 26 % chez les femmes, avec une augmentation du risque relatif de certains types de cancer chez les patients atteints de diabète.

2. Détermination des variations hématologiques chez les patients cancéreux avant et après le premier cycle de chimiothérapie

L'hémogramme sanguin est un examen qui, à la suite d'une prise de sang, vise à compter et classer différents composants du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) afin de déterminer si leur nombre est suffisant ou excessif. On parle également de numération formule sanguine, abrégée en NFS ou NF. Il permet de révéler un grand nombre de pathologies : anémie, problème de coagulation, infections virales, consommation des plaquettes...

Nous avons réalisé un hémogramme pour chaque individu de la population atteinte de cancer pulmonaire, et on a comparé les variations hématologiques avant et après la chimiothérapie. Les données relatives de chaque patient ont été rassemblées sous forme des histogrammes.

2.1 Variations du nombre des globules rouges et d'hémoglobine chez les patients cancéreux

La variation du nombre des globules rouges et d'hémoglobine avant et après chimiothérapie sont présentés sur la figure ci-dessous, nos résultats montrent une diminution de taux du globule rouge (GR) et d'hémoglobine (HB) chez les patients après la chimiothérapie.

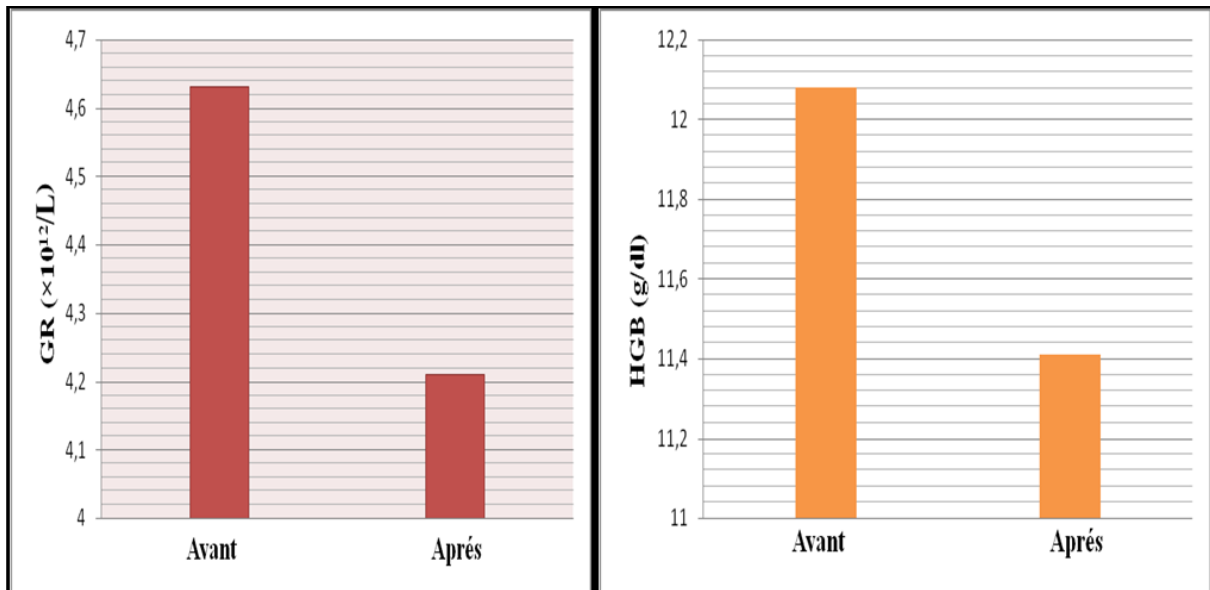


Figure 9: Variations du nombre des globules rouges et d'hémoglobine chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.

Nos résultats ont montré notamment une diminution du taux de globule rouge (GR) et d'hémoglobine (Hb). Ce qui indique la présence d'une anémie. Cette complication hématologique est fréquente chez les patients atteints du cancer pulmonaire. L'anémie peut avoir une étiologie multifactorielle, incluant la toxicité médullaire liée au traitement par chimiothérapie, l'inflammation qui réduit la survie des globules rouges et l'utilisation du fer, les carences nutritionnelles, l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales, les saignements au niveau de la tumeur ou encore, la toxicité rénale de la chimiothérapie à base des sels de platines, qui peut entraîner une diminution de la production d'érythropoïétine (Tiotiu *et al.*, 2015).

Nos résultats concordent avec plusieurs études entre autres, les résultats de l'étude **European Cancer Anaemia Survey**, où la prévalence de l'anémie chez les patients atteints de cancer pulmonaire est de 37,6 % au moment du diagnostic, et augmente à 83,3 % chez les patients ayant reçu des chimiothérapies. Une étude ultérieure, appelée **F-ACT (French**

Anaemia Cancer Treatment), menée cinq ans plus tard, a confirmé ces résultats en révélant qu'à l'inclusion, la prévalence de l'anémie était de 51% chez les patients atteints de cancer du poumon, avec un taux d'Hb inférieur à 11 g/Dl (**Tiotiu et al., 2015**).

2.2 Variations du nombre des globules blancs chez les patients cancéreux

La variation du nombre des globules blancs avant et après chimiothérapie sont présentent sur la figure ci-dessous. Nos résultats montrent une diminution des globules blancs chez les patients après le traitement (**Figure10**).

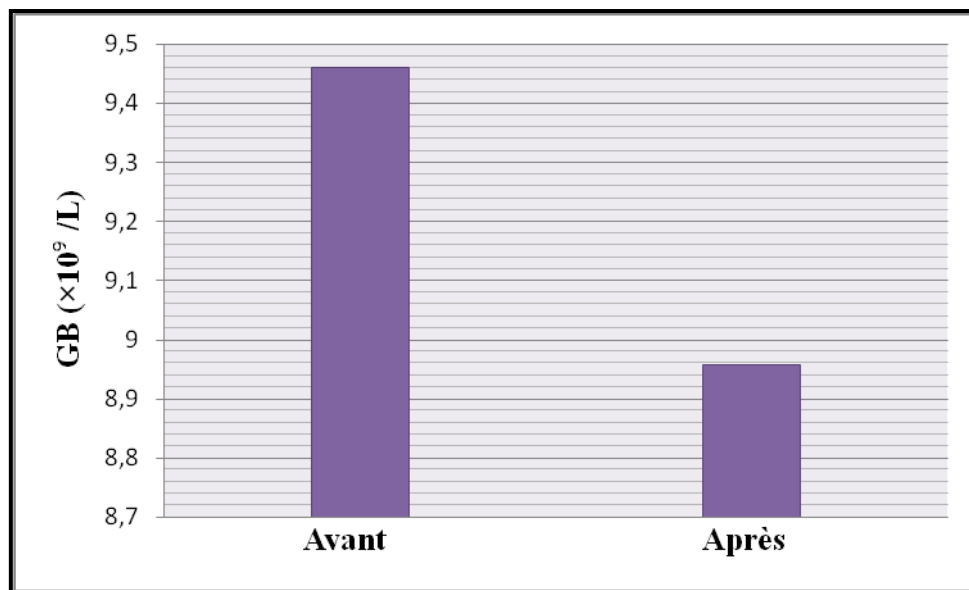


Figure 10: Variations du nombre des globules blancs chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.

L'analyse de l'évolution de l'hémogramme chez nos patients atteints de cancer pulmonaire a révélé une diminution des GB. En effet, la diminution des globules blancs (GB) due à la chimiothérapie rend les patients plus vulnérables aux infections. Cela s'explique par le rôle crucial des GB dans la lutte contre les infections. Ainsi, lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles ou granulocytes baisse, il est impératif de prendre des précautions supplémentaires. Entre autres, il est nécessaire d'éviter tout contact avec des personnes malades ou des enfants porteurs d'infections aiguës. De plus, il est recommandé de contrôler quotidiennement la température afin de détecter rapidement tout signe d'infection. Par ailleurs, nos résultats vont dans le sens de l'étude menée par (**Bahri et Rabhi, 2018**) et l'étude menée par (**Boughanem et Bouzerb, 2023**), qui a également constaté une diminution du nombre de GB induite par certains médicaments utilisés en chimiothérapie.

2.3 Variations des taux d'hématocrites chez les patients cancéreux

Le taux de l'hématocrite chez les patients cancéreux est représenté dans la figure suivante. Nos résultats montrent une diminution des hématocrites chez les patients après la chimiothérapie.

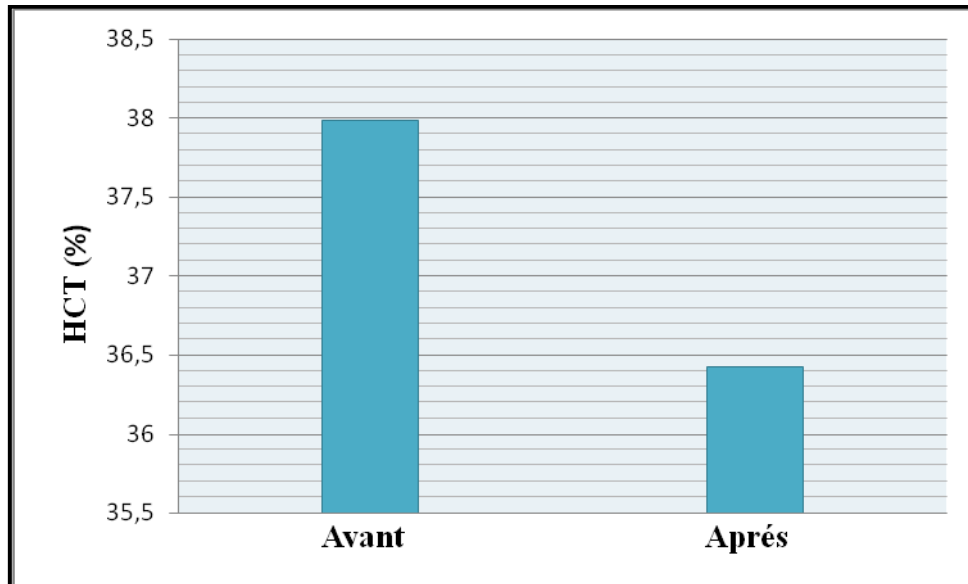


Figure 11: Variations du nombre des hématocrites chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.

L'analyse de la valeur de l'hématocrite dans un échantillon est affectée par la taille des globules rouges et leur teneur en hémoglobine, et on peut considérer que l'hématocrite (en pourcentage) est environ trois fois le taux d'hémoglobine (**Lewis et al., 2006**), comme nous l'avons vu dans les résultats d'hémoglobine précédents. Concernant notre récente étude des valeurs d'hématocrite, nous avons conclu qu'il s'agit d'une diminution après l'utilisation de la chimiothérapie. Par ailleurs nos résultats vont dans le sens de l'étude menée par (**Bahri et Rabhi, 2018**), qui a également constaté une diminution du nombre d'hématocrites induite par certains médicaments utilisés en chimiothérapie.

2.4 Variations du nombre des plaquettes chez les patients cancéreux

Les résultats présentés dans la figure ci-dessous montrent le taux des plaquettes avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats montrent une diminution du taux des plaquettes (PLQ) chez les patients après la chimiothérapie.

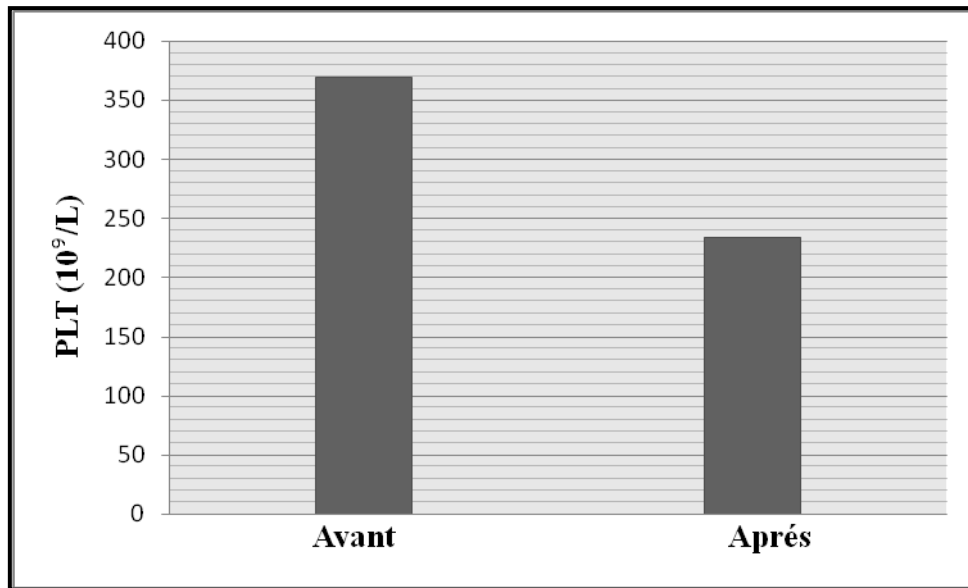


Figure 12: Variations du nombre des plaquettes chez les patients cancéreux avant et après la chimiothérapie.

Par ailleurs, nos résultats ont également montré une diminution du nombre des plaquettes (thrombopénie), cette diminution a été démontrée dans l'étude récente menée par **(Boughanem et Bouzerb, 2023 ; Belkhir, 2022)** a également constaté une toxicité similaire de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer pulmonaire, avec une incidence de thrombopénie de 3,8%. Et ainsi que **(Bahri et Rabhi, 2018 ; Marchal *et al.*, 2005)** ont démontré que les agents de chimiothérapie sont des substances très anémiantes.

CONCLUSION

Le cancer du poumon demeure une affection qui représente un véritable défi pour la santé publique. Effectivement, avec une fréquence croissante et un diagnostic complexe, la prise en charge de cette maladie demeure difficile, c'est l'une des principales causes de mortalité autant chez les hommes que chez les femmes à cause de la fumée du tabac contenant des substances génotoxiques qui provoquent 85 %.

Notre travail de recherche correspond à une étude descriptive d'une série de 10 patientes atteintes de cancer pulmonaire, cet étude nous a permis de récolter des informations très utiles de point de vue épidémiologique et clinique.

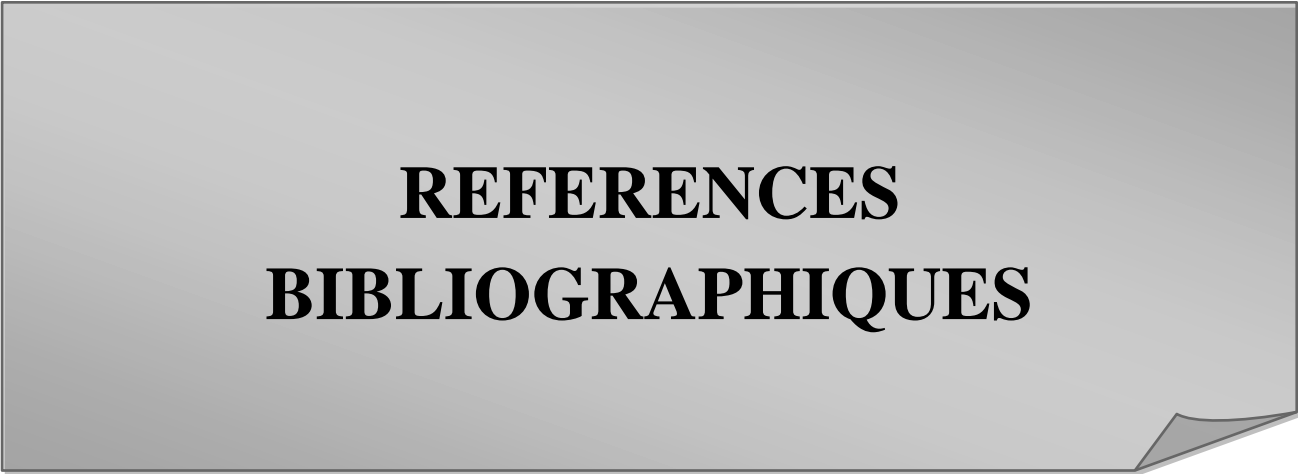
Selon notre étude, il est évident que les hommes sont plus touchés que les femmes et que le tabagisme est le principal élément de risque pour le cancer du poumon. Toutefois, il convient de noter que d'autres éléments, tels que les facteurs génétiques, peuvent jouer un rôle dans le développement de cette maladie, en particulier chez les individus non-fumeurs.

Globalement, les informations provenant de notre étude permettent de dresser un profil des personnes à risque qui ont une plus grande probabilité de développer un cancer du poumon et d'en accroître la gravité. Les hommes âgés de plus de 60 ans qui ont fumé et qui souffrent d'hypertension artérielle et/ou de diabète ont une probabilité accrue de développer un cancer du poumon.

La présente étude a permis de démontrer que la majorité des traitements utilisés lors du premier cycle thérapeutique ont induit des effets néfastes et variables sur les paramètres hématologiques des patients cancéreux, tels qu'une baisse de l'hémoglobine, des plaquettes et des neutrophiles. Ainsi, ces anticancéreux peuvent provoquer une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie à des fréquences variables.

Il est donc primordial de prendre conscience pour ces facteurs de risque et de mettre en place des mesures préventives appropriées afin de diminuer l'incidence du cancer du poumon. D'élargir aussi notre, étude, en clinique, en sélectionnant un effectif beaucoup plus important des patients. Cette façons nous permettra d'expliquer l'effet immédiat des anticancéreux utilisés seuls ou combinés sur les différentes cellules du sang et lever toute équivoque. La compréhension de ces mécanismes sur le plan moléculaire nous conduit à proposer un complément de traitement, sans pour autant altérer l'efficacité des anticancéreux, minimiser aussi les effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients cancéreux. De plus, il est essentiel de poursuivre les efforts de recherche et d'innovation afin de créer des nouvelles méthodes de dépistage précoce, de traitements plus efficaces et de meilleures stratégies de gestion des effets secondaires des traitements anticancéreux. La combinaison de la prévention,

du dépistage et des soins appropriés permettra d'améliorer les perspectives et la qualité de vie des individus affectés par cette maladie.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abissey A., Mignosin D., Vilasco B. et al Rapport de l'hémogramme dans la Classification des Anémies. (MED AFR NOIR 1991,38(11) : P769-772
- Adam D, Perotin JM, Lebargy F, Birembaut P, Deslée G, Coraux C. Régénération de l'épithélium des voies aériennes. Revue des Maladies Respiratoires. avr 2014;31(4):300-11.
- Adam.D, Perotin.J, Lebargy.F,Birembaut.P, Deslée. G, Coraux, 2013. Régénération de l'épithélium des voies aériennes : 3.
- Alan S, James L, 2006. Histologie humaine. (3) :181-199.
- Amr Ael , G, Ali KA, Abdalla M.M. (2009). Cytotoxic antioxidant activities and structure activity relationship of some newly synthesized terpenoidal oxaliplatin analogs, Eur. J. Med. Chem. 44, 901-
- Aoun, J., Saleh, N., Waked, M., Salamé, J., &Salameh, P. 2013. Lung cancer correlates in Lebaneseadults: a pilot case–control study. Journal of epidemiology and global health, 3(4), 235-244.
- Arnaud Van Den Broeck. Aspects Epigénétiques Des Cancers Broncho-Pulmonaires Implication De L'histone Acetyltransférase Tip60. Biologie Cellulaire Et Intégrativ Université Grenoble I. 2009. 185 Pages.
- Artru P., Bennouna J., Lievre A., Ducreux M. and Lledo G. (2018). Metastatic colorectal cancer: To stop or not to stop? Bulletin du cancer. 105: 408-414.
- Baguley B C. (1991). DNA intercalating anti-tumour agents. Anti-cancer drug design. 6: 1-35.
- BARRE-SINOUSI F. Les virus rappel virologique. Guide de SIDA. Les dossiers du praticien. Paris Groupe Impact Médecin, 2001. P17-26
- Belmokhtar, K. Y, Tajir, M., Boulouiz, R., Bennani, A., Brahmi, S. A., Alloubi, I., &Mezouar,L.2019.CancerdupoumonauMarocOriental:oùensommes-nous?.ThePanAfricanMedicalJournal,34.
- Ben Aissa A, Mach N. (2012). Le cancer du poumon chez la femme est-il différent. Perspective. 8 : 1108-11.
- BERNARD J, LEVY JP, VARET B, et al. Abrégés d'hématologie. Paris: Masson, 1998. P352-353.
- Binaschi M., Zunino F. and Capranico G. (1995). Mechanism of action of DNA topoisomerase inhibitors. Stem Cells. 13: 369-379.
- Bizieux-Thaminy.AHureaux J, Urban T.2004, Cancers bronchiques primitifs bilan diagnostique et traitement P 9.

- Boureau A S. and Decker D L. (2018). Dépistage des cancers chez le sujet âgé. La Revue de Médecine Interne.
- Bousquet E. Rôle de la GTPase RhoB dans l'oncogénèse pulmonaire. Thèse de doctorat. P 14-15.
- Broeck AVD. (2009). Aspects épigénétiques des cancers broncho-pulmonaires et implication de l'histone acétyltransférase Tip60. Thèse de doctorat. P20.
- BRUN VEZINET F., DAMOND F., DESCAMPS D. et al Virus de l'immunodéficience humaine, Encycl. Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8_050_B_15, 2000,10p.
- Brunnemann, K. D., M. V. Djordjevic, R. Feng, and D. Hoffmann? 1991. Analysis and pyrolyse de certains acides N-nitrosaminés présents dans le tabac et la fumée de tabac. CIRC Sei PubI477-481.
- Bruno V. Hématologie le livre de l'interne Paris Médecine-Sciences Flammarion, 2000. P507-508
- Chater.A.Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique.Thèse de doctorat, université Abou BekrBelkaid. Tlemcen,Algérie. 2014; 129p
- CLAUDIO M., DUMOULIN-LAGRANGE. Et al Techniques cytologiques courantes en hématologie. Encycl., chir, Paris, 13000 C10, 4-1986 : P1.
- Clément-Duchêne C, Guillemin F, Paris C, Régent D, Martinet Y. [Protocols for lung cancer 33. screening: Limitations, and consequences]. Rev Mal Respir. avr 2010;27(4):314-28.
- Coleman P;1993. overview of substance abuse.PMID:8464932 review
- Couroud S. (2015). Le cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur : un modèle pour le diagnostic noninvasif des biomarqueurs tumoraux et l'évaluation de leurs interactions avec l'exposition aux facteurs de risque. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I. p232
- Denotte M. (2009). L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchique. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie. 85p.
- Denotte.M. L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchique.Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie. 2009 ; 85p.
- Dorosz. (2007). Guide pratique des médicaments. 27ème édition.
- DOUMBIA A. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une trithérapie antirétrovirale associant deux inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse à l'Efavirenz ou la Névirapine chez les patients infectés par le VIH-1 débutant le traitement antirétroviral 109p. Th. Med: Abidjan, 2008, 4765.

- Eilstein D ,Quoix E,Hédelin G ,2006. Incidence du cancer du poumon dans le Bas-Rhin : tendance et projections en 2014 Incidence of lung cancer in Bas Rhin, France:trend and projection for 2014 *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 23, Issue 2,Part1,,Pages 117-125.
- Elaine M, 2008. *Biologie humaine, principe d'anatomie et de physiologie.* (8) :468-490.
- florain,D . Nathan R. Foster, Sumithra J. Mandrekar, Steven E. Schild, Garth D. Nelson, Kendrith M. Rowland, Richard L. Kozelsky, Randolph S. Marks, James R. Jett et Alex A. Adjei, « Prognostic factors differ by tumor stage for cancer », *Cancer*, Wiley-Blackwell, vol. 115, no 12, 15 juin 2009, p. 2721-2731 (ISSN 0008-543X, DOI 10.1002/cncr.24314, lire en ligne
- Gadelis.G, Kaddah.S, Bhakkan.B, et al. Epidemiology and incidence of primary lung cancer in a region with low tobacco consumption: Guadeloupe (French West Indies). Data from the cancer registry 2008—2009. *Revue des maladies respiratoires* 2013 ; 30 : 537-548
- Galm U., Hager M H., Van Lanen S G., Ju J., Thorson J S. and Shen B. (2005). Antitumor Antibiotics: Bleomycin, Enediynes, and Mitomycin. *Chemical Reviews.* 105: 739 758.
- Gibault. L. Cazes.A. Narjoz.C. Blons. H. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. *Revue de pneumologie Clinique* 2014: 70:47-62.
- Gligorov J., Benderra M A., Zaoui M., Sabbah M. and Larsen A. (2017). Cancer stem cells and chemotherapy. *Bulletin du cancer.* 104: 1085-1087.
- Groome P.A, Bolejack V, Crowley J, Kennedy C, Krasnik M, Sobin L.H, Goldstraw P. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2, 694-705.
- Hall, J. & Angele, S, 1999. Radiation, DNA damage and cancer. *Molecular Medecin Today,*
- Hirsch. F-R, Herbst. R-S, Olsen.C et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3351- 3357.
- Hwang W L., Pike L R G., Royce T J., Mahal B A. and Loeffler J S. (2018). Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nature Reviews Clinical Oncology.*
- Kaur R., Kaur G., Gill R K., Soni R. and Bariwal J. (2014). Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 87: 89-124.

- Knockaert M., Greengard P. and Meijer L. (2002). Pharmacological inhibitors of cyclin dependent kinases. Trends in Pharmacological Sciences. 23: 417-425.
- Lacombe M. Le Lacombe: précis d'anatomie et de physiologie humaines. 32e éd. Malakoff: Lamarre; 2019. (Les fondamentaux).
- Lansiaux A, Pourquier P. (2011). Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérases II. Bull Cancer. 98 (11).
- LÉVY JA Infection aiguë par le VIH et cellules susceptibles à l'infection par le VIH dans : Levy JA. Ed VIH. Et la pathogenèse du SIDA. 2ted. Washington DC : AMS Press 1998
- Lewis, Sm et Barbara Jb, Bates i. 2006. Dacie and lewis practical haematology dacie lewis pract.haematol. Churchill livingstone/elsevier.722.
- LJanssen;2001.importances:an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology .PMID: 11350785.
- Loriot.Y,Calderaro.J-C,Dentsch.E,Veilh.P. Anti-apoptotic mechanisms in small-cell lung carcinoma. Annales de pathologie 2010 ; 30 :17-24.
- Madelaine.J, Zalcmán.G. Biology of bronchial cancers. Pneumologie 2005; 2 : 9-31.
- Marchal C., Rangeard L. and Brunaud C. (2005). Anemia impact on treatments of cervical carcinomas. Cancer Radiother.9: 87-95
- Marieb EN. Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie. 8e éd. Paris: Pearson education; 2008.
- Mascaux. C. Biological aspects of lung cancer. Revue des maladies respiratoires actualités 2014;6:311-319.
- Mazières.J , Milia.J. Lung cancer harbouring HER2 mutation: characteristics and therapeutic perspectives. Revue des maladies respiratoires actualités 2012 ; 4 : 657- 66
- Mazières.J. Epidemiology of lung cancer: from general to molecular considerations. Revue des maladies respiratoires actualités 2014 ; 6 : 305-310.
- METROKA CE, MACHER AM, ROOK AH et al Lymphadénopathie généralisée chez les hommes homosexuels. Un interne en médecine, 1983, 99, 405.
- Moreau D. Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non a petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques.thèse de doctorat. 23 oct 2006;
- Morel N., Eustache F., Lange M., Joly F. and Giffard B. (2010). L'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : l'exemple du cancer du sein. Revue de neuropsychologie. 2: 250-254.

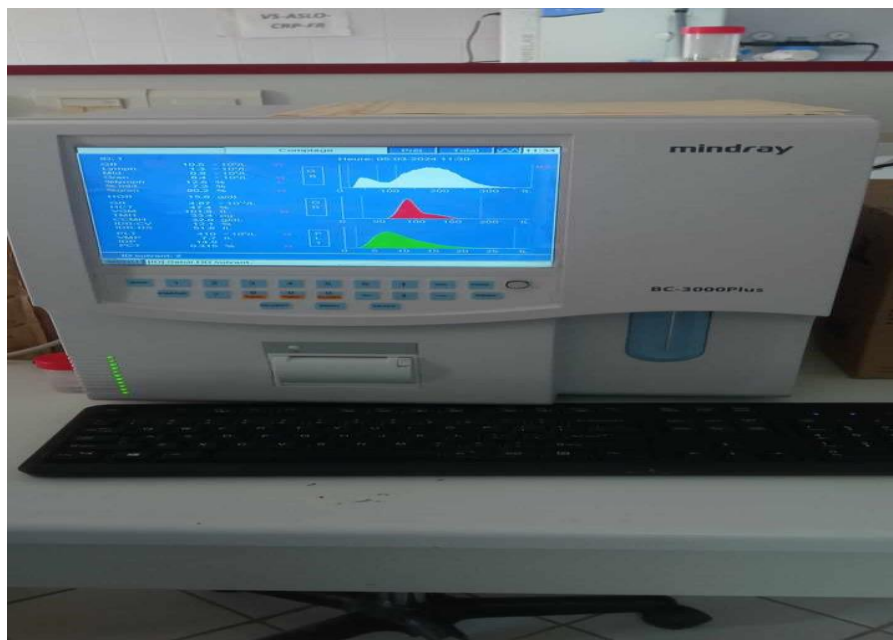
- Morrison BJ. Interventions autres que l'abandon du tabac pour prévenir le cancer du poumon, Chapitre 64 du Guide canadien de médecine clinique préventive. Texte accessible : www.hc-sc.gc.ca. [Consulté le 9 juillet 2010]
- Niraula S., Amir E., Vera-Badillo F., Seruga B., Ocana A. and Tannock I F. (2014). Risk of Incremental Toxicities and Associated Costs of New Anticancer Drugs: A Meta Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 32: 3634-3642.
- Oukabli.M, Rharrassi.I, Damiri.A et al. Bronco-pulmonary cancers: clinical and pathological study of 163 cases. *J Af Cancer* 2011 ; 3 : 29-3
- Padmavathi R., Senthilnathan P., Chodon D. and Sakthisekaran D. (2006). Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7,12 dimethyl benz(a)anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Life Sciences*. 78: 2820-2825.
- Papadopoulos A. (2012) Facteurs de risque de cancer du poumon chez la femme. *Médecine humaine et pathologie*. Université Paris Sud - Paris XI, p179.
- Paul Duvillier « Hypertension artérielle et cancer : les liaisons dangereuse »2022.
- Petit C ,2023.dafness from genetic architecture to gene therapy .PMID:37173518 free article review.
- Pimienta M., Edderkaoui M., Wang R. and Pandol S. (2017). The Potential for Circulating Tumor Cells in Pancreatic Cancer Management. *Frontiers in physiology*. 8: 381.
- Pourquier P. (2011). Agents alkylants. *Bull Cancer*. 98 (11).
- Pullman A. and Pullman B. (1981). Molecular electrostatic potential of the nucleic acids. *Quarterly reviews of biophysics*. 14: 289-380.
- Quaranta S. and Thomas F. (2017). Pharmacogenetics of anti-cancer drugs: State of the art and implementation – recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics. *Thérapie*. 72: 205-215.
- Quoix.E, Lemarié.E. Epidemiologi calnovelties in lung cancer. *Des maladies respiratoires* 2011 ; 28 : 1048-1058.
- Ramé A, Thérond S. *Anatomie et physiologie*. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011.
- Rao S D., Fury M G. and Pfister D G. (2012). Molecular-Targeted Therapies in Head and Neck Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 22: 207-213.
- Ruppert.A-M, Beau-faller.M, Belmont.L et al. A simple view on lung cancer biology : The MET pathway. *Revue des maladies respiratoires* 2011 ; 28 : 1241-1249.

- Salia B, Talphi DM. Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien. 24 juin 2015;
- Sharma R A., Plummer R., Stock J K., Greenhalgh T A., Ataman O., Kelly S., Clay R.,
- Adams R A., Baird R D, et al., (2016). Clinical development of new drug–radiotherapy combinations. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 13: 627.
- Soulie M., Portier G. and Salomon L. (2015). Oncological principles for local control of primary tumor. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 25: 918-932.
- Starha,P, Travnicek Z, Popa I. (2010). Platinum (II) oxalato complexes with adeninebased carrier ligands showing significant in vitro antitumor activity, *Inorg. Biochem*. 104, 639-647.
- Stéphane ederhy , Janssen C , Novartis Y ,ancedy S . (2018). Cardiac and vascular toxicity of chemotherapies
- Stéphane ederhy , Janssen C , Novartis Y ,ancedy S . 2018. Cardiac and vascular toxicity of chemotherapies
- Stevens A, Lowe JS, Maurage CA, Défossez A. *Histologie humaine*. Paris: Elsevier; 2006. (Campus référence).
- Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. (2002). Large cell neuroendocrine carcinoma of lung: clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc surg*; 124:285.
- Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. (2002). Large cell neuroendocrine carcinoma of lung: clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc surg*; 124:285.
- Thiberville.L, Paris.C.Epidemiology and riskfactors of primarylung cancer.*Pneumologie*2004;1: 7-18
- Tiotiu A., Clement-Duchene C. and Martinet Y. (2015). Management of chemotherapy-induced anemia in lung cancer. *Revue des maladies respiratoires*.32: 809-821
- Van den Broeck.A. Aspects épi génétiques des cancers broncho-pulmonaires et implication de l'histone acétyl-transférase tip 60. Thèse de doctorat. Université Grenoble I. 2009 ; 254p
- Vineis P., Schatzkin A. and Potter J D. (2010). Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*. 31: 1703-1709.
- Vital Durand D, Le Jeune C. (2013). *Guides pratique des médicaments*. Dorosz.
- Wislez M. Antoine M, Baudrin L, Poulot V, Neuville A, Pradere M, et al. (2010). Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. *Lung Cancer*: 68: 185-91.

- ZALCMAN G, REVIRON-RABEC L, MADELAINE J, BERGOT E. Nouvelles molécules dans les cancers bronchiques : Nouvelles molécules (études de phase III positives). Lett cancérol (Boulogne). 2013;22(5):167-176 [9 p.].
- Zalcman.G, Richard.N, Madelaine.J, Bergot.E. La place des thérapeutiques ciblées dans la prise en charge des CBPNC : Mécanismes biologiques de la carcinogenèse bronchique : d'une meilleure compréhension naissent les nouvelles thérapeutiques.Revue des maladies respiratoires 2006 ; 23 : 16S123-16S130.5, 157-164.

ANNEXES

Annexe 01



Automate de la formule numérique sanguine.



Tube EDTA et portoir.

Annexe 02

Questionnaire

Nom : Prénom :

1 - Sexe : F H 2 - Age : 3 - Taille (m) 4 - Poids (Kg) : 5 - Emploi : Sans fonction Fonctionnaire Retraite Autre 6 - Tabagisme : oui Non 7 - Pathologie associée : Diabète HTA Obésité Dyslipidémie Autre 8 - Poumon touché : Droit Gauche

13 - La date de l'hospitalisation :

14 - La date du début de la chimiothérapie :

15 - Symptomatologie révélatrice

16 - Combien de fois par semaine subissez-vous la chimiothérapie ?:

17 - Et pendant combien de mois ?

	Avant	après
GR		
GB		
HB		
HT		
plaq		

brad		
HL		
HD		
CS		
CV		

Annexe 03 : Les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses utilisées dans le traitement de cancer des poumons (Gamaz Bensaou M. 2017).

patient	Age	Sexe	Pathologie Associe	GR		GB		HB		HT		Plaq	
				avant	après	avant	Après	avant	après	avant	après	avant	après
01	65	femme	Obésité	4.81	4.24	10.72	10.4	13.4	10.6	38.6	34.3	400	287
02	67	homme	HTA	5.09	4.40	8.2	22.8	13.5	11.9	44.0	40.6	303	293
03	64	homme	Diabète	4.07	3.89	3.1	3.6	11.6	11.1	34.7	36.6	341	391
04	56	homme	Non malade	5.79	3.62	8.2	11.8	13.5	10.5	41.1	36.8	353	129
05	70	homme	Dyslipidémie	3.91	3.64	4.8	6.88	12.0	11.3	38.2	35.6	444	267
06	69	homme	HTA	4.14	3.20	12.1	5.7	12.8	9.4	38.2	27.3	299	41
07	58	homme	HTA	4.94	4.97	16.7	8.8	10.8	12.6	35.3	37.9	116	365
08	46	homme	Non malade	4.24	5.53	12.2	11.3	12.0	14.4	41.1	47.1	390	117
09	44	homme	Non malade	4.33	4.19	5.2	5.0	11.4	12.3	38.3	36.7	475	152
10	63	homme	HTA	4.99	4.43	13.4	5.5	9.8	10.0	30.4	31.4	580	299
Moyen				4,631	4,211	9,462	8,958	12,08	11,41	37,99	36,43	370,1	234,1
Ecartype				0.6	0.7	4.3	5.6	1.2	1.5	3.8	5.2	123.4	116.5