

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE

## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master



**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Biochimie Appliquée

### *Thème*

**Etude rétrospective et descriptive des patients atteints du cancer des poumons au niveau du centre de lutte contre le cancer de Draa Ben Khedda au service d'oncologie de Tizi-Ouzou.**

**Réalisé par :**

**M<sup>lles</sup> BOUGHANEM Rebiha et BOUZERB Yasmina**

**Devant le jury composé de**

<b>Président</b> Dr. BOUACEM K.	MCA	UMMTO
<b>Promotrice</b> Dr. TALEB K.	MCA	UMMTO
<b>Examinatrice</b> Dr. ASMANI K. L.	MCA	UMMTO
<b>Co-promotrice</b> D r . AMEZIANE N.	Docteur en Oncologie	CLCC/DBK

**Année universitaire : 2022/2023**

## **Remerciements**

*Nous tenons d'abord à remercier le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté et le courage pour réaliser ce travail.*

*Au terme de ce mémoire, nous tenons à remercier en premier lieu notre Co-promotrice Docteur **AMEZIANE N.** pour votre aide et vos conseils, durant la réalisation de notre stage.*

*Nous tenons à remercier les membres de jury, **M<sup>r</sup> BOUACEM K.** et **M<sup>me</sup> ASMANI K.** qui ont accepté d'évaluer notre travail.*

*Nos Profonds remerciements vont au chef de service d'Oncologie médical au niveau de centre de lutte contre le cancer de DBK, Professeur **SEDKAOUI C.** pour nous avoir permis de réaliser notre stage au sein de votre service Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour votre aide.*

*Nous tenons également à remercier chaleureusement notre promotrice **Mme TALEB ep. AIT MENGUELLET K.** pour son assistance, sa disponibilité, son soutien, et ses précieux conseils.*

*Et enfin nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail en particulier nos chères familles et nos amis(es).*

*Merci.*

## *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 la mémoire de mon père, que Dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

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

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

*À ma grande sœur Tassadit, mon ame sœur source de force et de courage Malika , à mes frères qui m'ont soutenu tout au long de mes études, je vous exprime ma gratitude.*

*À mes chers neveux, Ilyan, Daline, Islam, que le bon Dieu vous protège*

*À mon cher ami Nassim, qui m'a soutenu tout au long de ma carrière, je te suis très reconnaissante*

*À ma chère et meilleure amie Kathia, qui a toujours été à mes côtés, que ce soit dans les moments difficiles ou heureux, je te souhaite tout le bonheur du monde, le succès et la joie.*

*À Idir, mon ange gardien qui m'a encouragé de loin, je te souhaite une longue vie remplie de bonheur, de réussite et d'amour.*

*À mes amis, en particulier Melissa et Lydia, merci infiniment pour vos efforts que Dieu vous accorde santé, bonheur, et surtout la réussite.*

*A mon binôme Yasmina*

*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*

***Rebiha***

## *Dédicace*

*Tout d'abord, je remercie Allah de m'avoir donné le courage et la foi afin d'accomplir ce modeste travail que je dédie du profond de mon cœur :*

♥ *À ma très chère mère* ♥

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me porte depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours. Que ce modeste travail soit l'un de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très Haut, t'accorde santé, bonheur et longue vie.*

♥ *À mon très cher père* ♥

*Mon exemple éternel, qui a veillé sur moi depuis toujours, qui m'a toujours fait confiance et accepté mes choix. Que dieu te garde et te protège.*

♥ *À mes adorables sœurs Kahina et Karima* ♥

*Pour votre soutien moral infaillible et votre source de motivation. Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous. Que Dieu vous accorde la santé, la joie et beaucoup de réussite*

♥ *À mes aimables frères : Sofiane, Karim, Ali* ♥

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne seront exprimés toute l'affection et l'amour que je porte pour vous.*

♥ *À mes chers neveux : Aylan, Said, Thilleli* ♥

♥ *À mon fiancé Sofiane* ♥

*Pour ton soutien moral, tes encouragements et l'aide que tu m'as toujours accordé. Puisse Dieu nous réunir dans le restant de notre vie inshaa allah*

♥ *À mes adorables Samia, Nadia et son fils Lucas* ♥

♥ *À mon très cher oncle Mustapha et ma très chère tante Souhila* ♥

♥ *À mes cousins adorés Adel et Akram* ♥

♥ *À toute la famille BOUZERB et AKIR* ♥

♥ *À mes amis (es) en particulier Sadia et Lisa* ♥

♥ *A mon binôme Rebiha* ♥

*Yasmine*

## Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction .....	1

### Partie bibliographique

#### Chapitre I. Anatomie et histologie de l'appareil respiratoire

I.1. Anatomie de l'appareil respiratoire.....	3
I.1.1. Voies aériennes supérieures .....	3
I.1.1.1. Nez et fosses nasales .....	3
I.1.1.2. Pharynx.....	3
I.1.2. Voies aériennes inférieures .....	4
I.1.2.1. Larynx.....	4
I.1.2.2. Trachée .....	4
I.1.2.3. Bronches .....	4
I.1.2.4. Poumons .....	5
I.1.2.5. Diaphragme .....	6
I.1.2.6. Plèvre et cavité pleurale.....	6
I.1.2.7. Alvéoles pulmonaires .....	6
I.2. Histologie du poumon .....	6
I.2.1. Branches .....	6
I.2.2. Bronchioles.....	7
I.2.3. Alvéoles.....	8
I.2.4. Barrière alvéolo-capillaire .....	10
I.2.5. Plèvre.....	10

#### Chapitre II. Cancer du poumon

II.1. Définition du cancer.....	11
II.2. Définition du cancer du poumon.....	11
II.3. Epidémiologie.....	11
II.3.1. Dans le monde .....	11
II.3.2. En Algérie.....	12
II.4. Types histologiques du cancer du poumon.....	13
II.4.1. Cancer bronchique à petites cellules.....	13
II.4.2. Cancer bronchique non à petites cellules .....	14
II.4.2.1. Adénocarcinomes .....	14
II.4.2.2. Carcinomes épidermoïdes .....	15
II.4.2.3. Carcinomes à grandes cellules.....	16
II.5. Classification TNM et stadification du cancer du poumon .....	16
II.6. Cellules impliquées dans le cancer du poumon .....	18
II.7. Propriétés de la cellule cancéreuse .....	19
II.8. Mutations génétiques du cancer du poumon.....	20
II.8.1. Mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique .....	20
II.8.2. Mutation "Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog" .....	22
II.8.3. Mutation 'v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B' .....	23
II.9. Facteurs de risque .....	24
II.9.1. Tabagisme.....	24
II.9.2. Alcool .....	24
II.9.3. Expositions professionnelles .....	25

II.9.1.1. Amiante.....	25
II.9.1.2. Radon .....	26
II.9.4.Pollution atmosphérique .....	27
II.9.5.Prise de médicament antihypertenseurs.....	27
II.9.6.Antécédents personnels ou familiaux de cancer du poumon .....	27
II.9.7.Antécédents personnels d'affection pulmonaire .....	27
II.9.8.Pathologie pulmonaire préexistantes .....	28
II.10.Signes cliniques .....	28
II.10.1 Cachexie-anorexie.....	28
II.10.2. Douleur.....	29
II.10.3.Dyspnée.....	29
II.10.4.Toux.....	30
II.10.5.Hémoptysie.....	30
II.11.Outils de dépistage du cancer du poumon .....	31
II.11.1.Scanner thoracique .....	31
II.11.2.IRM thoracique.....	32
II.11.3.Fibroscopie bronchique .....	32
II.11.4.Immunohistochimie .....	32
II.12.Traitements .....	33
II.12.1.Chirurgie.....	33
II.12.1.1.Lobectomie .....	34
II.12.1.2.Pneumonectomie .....	34
II.12.2.Radiothérapie.....	34
II.12.3.Chimiothérapie .....	35
II.12.4.Immunothérapie.....	35
II.12.5.Thérapies moléculaires ciblées .....	36

## **Partie expérimentale**

### **Matériels et méthodes**

1. Objectif de l'étude .....	38
2. Informations sur l'étude .....	38
2.2. Type d'étude.....	38
2.3. Recueil des informations .....	38
2.4. Phase de réalisation.....	39
2.5. Analyse statistique .....	39
2.6. Variables étudiées.....	39
2.6.1. Variables quantitatives.....	39
2.6.2. Variables qualitatives.....	39
2.7. Paramètres calculés.....	39

### **Résultats**

#### **1. Analyse descriptive des paramètres cliniques et biologiques des patients atteints du cancer du poumon**

1.1. Répartition des patients selon le type histologique du cancer du poumon .....	41
1.2.Répartition des patients selon les signes cliniques.....	42
1.3.Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	44
1.4.Répartition des patients selon le sexe.....	46
1.5.Répartition des patients selon les facteurs de risque.....	47
1.6.Répartition des patients selon les antécédents familiaux .....	48

1.7.Répartition des patients selon les comorbidités associées .....	49
1.8.Répartition des patients selon les métastases .....	50
<b>2. Effets du traitement anticancéreux sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez les patients atteints du cancer du poumon</b>	
2.1. Effets du traitement anticancéreux sur le profil hématologique.....	51
2.1.1. Effet du traitement anticancéreux sur le nombre des globules blancs.....	51
2.1.2. Effet du traitement anticancéreux sur la teneur en hémoglobine .....	52
2.1.3. Effet du traitement anticancéreux sur le taux des plaquettes .....	53
2.2. Effet du traitement anticancéreux sur le profil biochimique .....	53
2.2.1. Effet du traitement anticancéreux sur l'Urée .....	54
2.2.2. Effet du traitement anticancéreux sur la créatinémie .....	54
2.2.3. Effet du traitement anticancéreux sur le taux d'aspartate amino transférase .....	55
2.2.4. Effet du traitement anticancéreux sur le taux d'alanine aminotransférase .....	56
<b>Discussion</b> .....	57
<b>Conclusion</b> .....	70
<b>Références bibliographiques</b> .....	71
<b>Annexes</b> .....	79
<b>Résumé</b>	

**ADK** : Adénocarcinome.

**ALAT** : Alanine amino transférase.

**AMM** : autorisation de mise sur le marché.

**ASAT**: Aspartate amino transférase.

**BRAF**: Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf.

**CB** : Cancer bronchique.

**CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

**CBPC**: Carcinomes Bronchique à Petites Cellules.

**CE** : Carcinome Epidermoïde.

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

**FNS** : Formule de Numération Sanguine.

**GB** : Globules Blancs.

**GR** : Globules rouges.

**Hb** : Hemoglobine.

**HER**: Human Epidermol Growth Factor Receptor.

**IHC**: Immuno-Histo-Chimie

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé.

**PLQ** : Plaquettes.

**TDM**: Tomo-Densito-Métrie.

**TNM**: Tumor Node Metastasis

**TTF1** : Thyroid Transcription Factor -1

**VEGF** : Facteur de croissance endothélial vasculaire (VascularEndothelialGrowth Factor)

**ITAM**: Immuno-Tyrosine-based activation Motif

**HTA**: Hypertension artérielle

**HER2**: Human epidermal growth factor receptor 2

**CLCC** : Centre de lutte contre le cancer

---

<b>Figure 01</b> : Anatomie de l'appareil respiratoire .....	3
<b>Figure 02</b> : Arbre broncho-pulmonaire .....	5
<b>Figure 03</b> : Structure des poumons.....	5
<b>Figure 04</b> : Structure de l'épithélium des voies respiratoires .....	8
<b>Figure 05</b> : Cloison inter-alvéolaire .....	9
<b>Figure 06</b> : Incidence du cancer du poumon dans le monde 2018 .....	12
<b>Figure 07</b> : Imagerie par tomodensitométrie du cancer bronchique non à petites cellules .....	15
<b>Figure 08</b> : Origine cellulaire des différents types histologiques de cancers bronchiques.....	19
<b>Figure 09</b> : Six caractéristiques de la cellule cancéreuse .....	20
<b>Figure 10</b> : Criblage des récepteurs à activité tyrosine kinase dans les CBNPC .....	21
<b>Figure 11</b> : Principales mutations des gènes EGFR .....	22
<b>Figure 12</b> : Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon .....	26
<b>Figure 13</b> : Découverte fortuite au scanner thoracique d'un nodule de 7 mm .....	32
<b>Figure 14</b> : Arbre décisionnel pour le diagnostic des cancers bronchiques indifférenciés .....	33
<b>Figure 15</b> : Représentation graphique de la répartition histologique du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).....	42
<b>Figure 16</b> : Représentation graphique des principaux signes cliniques présentés par les patients admis pour un cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).....	44
<b>Figure 17</b> : Représentation graphique de la répartition selon l'âge des patients atteints du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK) .....	45
<b>Figure 18</b> : Représentation graphique de la répartition du cancer du poumon selon le sexe (Oncologie CLCC-DBK) .....	46
<b>Figure 19</b> : Représentation graphique des patients atteints du cancer du poumon selon les facteurs de risque (Oncologie CLCC-DBK) .....	47
<b>Figure 20</b> : Représentation graphique de la répartition des patients admis pour le cancer du poumon ayant un antécédent familial du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).....	48
<b>Figure 21</b> : Représentation graphique de l'effectif des comorbidités associées au cancer du poumon identifiées chez les patients admis pour le cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK) .....	50
<b>Figure 22</b> : Représentation graphique de la répartition du cancer du poumon selon les extensions métastatiques (Oncologie CLCC-DBK) .....	51

<b>Figure 23</b> : Effet de la chimiothérapie sur le nombre des GB chez les patients atteints du cancer du poumon.....	52
<b>Figure 24</b> : Effet de la chimiothérapie sur la teneur en HB chez les patients atteints du cancer du poumon.....	52
<b>Figure 25</b> : Effet de la chimiothérapie sur le taux de plaquettes chez les patients atteints du cancer du poumon.....	53
<b>Figure 26</b> : Effet de la chimiothérapie sur le taux d'Urée chez les patients atteints du cancer du poumon.....	54
<b>Figure 27</b> : <b>Effet</b> de la chimiothérapie sur le taux de créatinine chez les patients atteints du cancer du poumon.....	55
<b>Figure 28</b> : Effet de la chimiothérapie sur le taux d'ASAT chez les patients atteints du cancer du poumon.....	55
<b>Figure 29</b> : Effet de la chimiothérapie sur le taux d'ALAT chez les patients atteints du cancer du poumon.....	56

<b>Tableau I</b> : Classification TNM 8ème génération.....	17
<b>Tableau II</b> : Classification des cancers bronchiques par stade.....	18
<b>Tableau III</b> : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en développement dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique.....	36
<b>Tableau IV</b> : Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en cancérologie.....	37
<b>Tableau V</b> : Représentation des types histologiques du cancer du poumon les plus fréquents (Oncologie CLCC-DBK) .....	41
<b>Tableau VI</b> : Représentation des principaux signes cliniques présentait par les patients admis pour un cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).....	43
<b>Tableau VII</b> : Répartition des patients admis pour le cancer du poumon par tranche d'âge (Oncologie CLCC-DBK) .....	45
<b>Tableau VIII</b> : Répartition du cancer du poumon selon le sexe (Oncologie CLCC-DBK) ....	46
<b>Tableau IX</b> : Répartition des patients atteints du cancer du poumon selon les facteurs de risque (Oncologie CLCC-DBK) .....	47
<b>Tableau X</b> : Représentation de la répartition des patients admis pour le cancer du poumon ayant un antécédent familial du cancer du poumon (Oncologie CLCC- DBK) .....	48
<b>Tableau XI</b> : Représentation de la répartition des patients admis pour le cancer du poumon selon les comorbidités associée (Oncologie CLCC-DBK).....	49
<b>Tableau XII</b> : Représentation de la répartition du cancer du poumon selon les extensions métastatiques (Oncologie CLCC-DBK).....	50

## *Introduction*

Selon le dernier rapport établi par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) en 2020, le cancer serait à l'origine de 10 millions de cas de décès dans le monde, faisant de cette maladie l'une des principales causes de mortalité à travers le globe. Par ailleurs, les estimations révèlent que le cancer du poumon se hisse à la deuxième position des cancers avec pas moins de 2,2 millions de nouveaux cas au cours de la même année, dont 1,8 millions de cas de décès **(CIRC,2020)**. Ainsi, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est incontestablement un problème de santé publique majeur, de par son incidence qui ne cesse d'augmenter depuis les années 50. Il occupe le deuxième rang chez les hommes, juste après le cancer de la prostate et s'installe solidement à la troisième place chez la femme, précédé seulement par le cancer du sein et celui du col de l'utérus **(Locatelli et al., 2015)**.

Sur le plan histologique, le cancer broncho-pulmonaire, également connu sous le nom de cancer du poumon, peut être classé en deux grandes catégories distinctes : le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC regroupe différents sous-types de cancers pulmonaires qui se développent à partir de cellules non petites. Parmi ces sous-types, on retrouve les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules indifférenciées **(Bizieux et al., 2004)**.

Le tabagisme est indéniablement le principal facteur de risque associé au cancer du poumon. En effet, la grande majorité des cas de cancer du poumon sont directement attribuables au tabagisme, qu'il s'agisse de la consommation de cigarettes ou de l'exposition à la fumée secondaire. Il est toutefois important de souligner que le cancer du poumon peut également toucher des individus non-fumeurs, bien que cela soit moins fréquent. D'autres facteurs de risque tels que l'exposition à des agents cancérigènes comme l'amiante, le radon, la pollution atmosphérique et le facteur génétique peuvent également contribuer à l'augmentation du risque **(Thiberville., 2004 ;Chater, 2015)**. La mortalité causée par le cancer du poumon est un indicateur spécifique des effets néfastes du tabagisme sur la santé **(Catherine et al., 2010)**. De nombreuses études ont été réalisées pour examiner l'évolution de l'incidence du cancer du poumon en corrélation avec la consommation de tabac, mettant en évidence une corrélation étroite entre les deux **(Peto et al., 2010)**.

D'un point de vue clinique, le cancer du poumon se caractérise souvent par une manifestation insidieuse, dépourvue de symptômes évidents, ce qui confère une difficulté

certaine à son diagnostic. Néanmoins, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, divers signes cliniques peuvent se manifester, tels qu'une toux tenace, l'hémoptysie (présence de sang dans les crachats), une dyspnée (difficulté respiratoire), des douleurs thoraciques, une perte de poids inexplicée et une fatigue persistante. L'apparition de ces symptômes doit être abordée avec la plus grande gravité, et il est impératif de solliciter rapidement l'expertise d'un professionnel de la santé en vue d'un dépistage précoce et d'un diagnostic précis (**Reynold *et al.*, 2022**).

Le traitement du cancer du poumon dépend du stade de la maladie, de la taille de la tumeur, de son emplacement et de l'état de santé général du patient. Les options de traitement incluent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Dans certains cas, une combinaison de ces traitements peut être utilisée.

Au cours de notre travail, nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive basée sur une analyse de données recueillies auprès d'une population de patients atteints de cancer des poumons admis au Centre de Lutte contre le Cancer CLCC-DBK du service oncologie de Tizi-Ouzou.

Notre cohorte d'étude comprend un total de 146 patients. L'objectif principal de cette dernière est de déterminer les paramètres cliniques et biologiques associés au cancer du poumon, ainsi que d'identifier les principaux facteurs liés à la sévérité de cette pathologie.

Ainsi, nous avons, dans un premier temps, cherché à établir les caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de cancer bronchique ou du poumon. Puis, dans un second temps, nous avons examiné l'effet du traitement sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez ces mêmes patients.

L'objectif global de notre étude était de contribuer à une meilleure compréhension de cette maladie et d'identifier des indicateurs pertinents pour évaluer la sévérité du cancer du poumon, ainsi que l'impact du traitement sur les paramètres biologiques des patients.

## *Chapitre 1*

# *Anatomie et histologie de l'appareil respiratoire*

## I.1. Anatomie de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx : les voies aériennes supérieures et l'appareil broncho-pulmonaire (voies aériennes inférieures) (Young *et al.*, 2001).

### I.1.1. Voies aériennes supérieures

#### I.1.1.1. Nez et fosses nasales

Ces éléments sont constitués par deux couloirs parallèles, horizontaux, à direction antéro postérieure, creusés dans le massif facial et protégés par l'auvent de la pyramide nasale (Hanahan *et al.*, 2000).

#### I.1.1.2. Pharynx

C'est un conduit faisant communiquer la bouche à l'œsophage d'une part et les fosses nasales et le larynx d'autre part (Hanahan *et al.*, 2000) (figure 01).

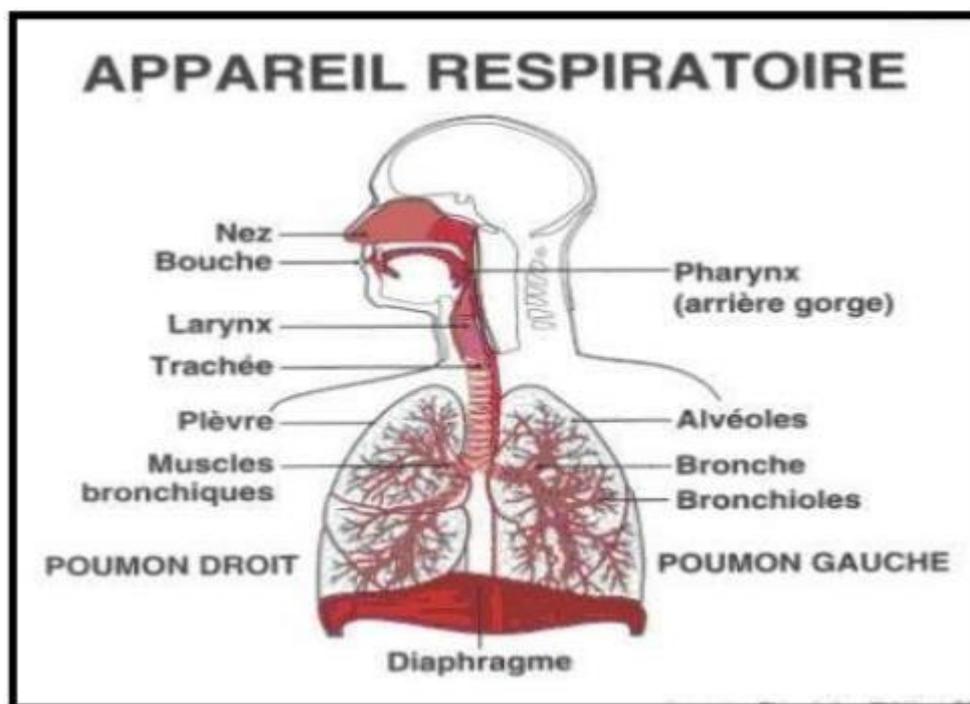


Figure 01 : Anatomie de l'appareil respiratoire (Young *et al.*, 2001).

## **I.1.2. Voies aériennes inférieures (l'appareil broncho-pulmonaire)**

L'appareil broncho-pulmonaire commence au larynx qui se poursuit à l'intérieur du thorax par la trachée avant de se diviser de nombreuses fois en voies aériennes de plus en plus petites jusqu'aux alvéoles (**Lacombe, 2000**).

### **I.1.2.1. Larynx**

Le larynx est un passage plus ou moins cylindrique mesurant environ 4 cm, il est délimité dans sa partie supérieure par le laryngopharynx et dans sa partie inférieure par la trachée (**Kinley et al., 2014**). Il aiguille le passage de l'air et des aliments dans les conduits appropriés et joue un rôle dans la phonation (**Marieb, 2008**).

### **I.1.2.2. Trachée**

La trachée, organe tubulaire semi-rigide et flexible, mesure environ 12 cm de long et 2.5 cm de diamètre avec des anneaux cartilagineux ouverts en permanence pour le passage de l'air. Elle est placée juste devant l'œsophage derrière la partie haute de sternum, où elle se divise pour former les bronches principales droites et gauches (**Tortora et Derrickson, 2010**).

### **I.1.2.3. Bronches**

A la hauteur du bord supérieur de la vertèbre thoracique, la trachée se divise en une bronche principale droite, qui pénètre dans le poumon droit et une bronche principale gauche, qui se dirige dans le poumon gauche (**Tortora et Derrickson, 2010**). Une fois entrées dans les poumons, les bronches principales se subdivisent en ramifications plus petites qui mènent directement aux saccules alvéolaires (**Marieb, 2008**). Celles-ci se prolongent par les conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles. L'ensemble de toutes ces arborescences forme l'arbre bronchique (**Riquet, 2014**) (**figure 02**).

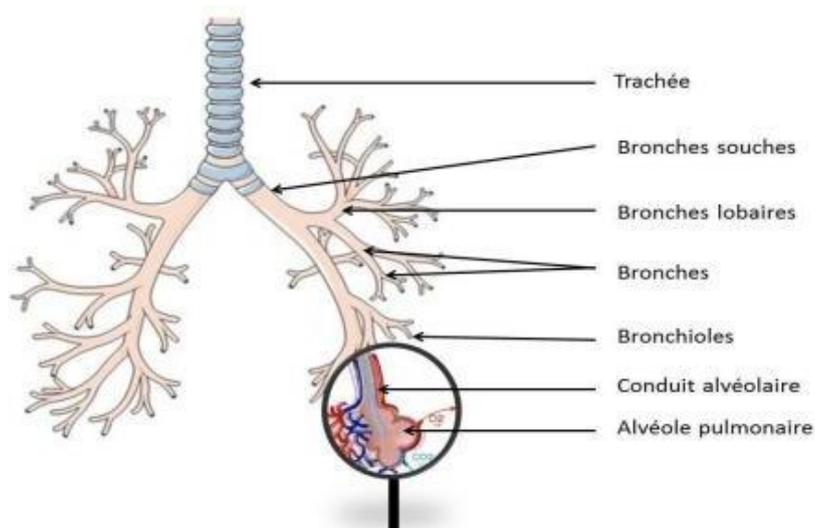


Figure 02 : Arbre broncho-pulmonaire (Marieb , 2008).

#### I.1.2.4. Poumons

Les deux poumons sont des organes de forme conique situés dans la cavité thoracique. Ils sont séparés par le cœur et d'autres structures du médiastin, lequel divise la cavité thoracique en deux compartiments distincts sur le plan anatomique (Tortora et Derrickson, 2010). Les poumons sont divisés en plusieurs lobes. Le poumon droit présente 3 lobes séparés par 2 scissures et le poumon gauche présente 2 lobes séparés par une scissure (Schunke, 2007). Chaque lobe est divisé en segments et eux-mêmes divisés en lobules constituant les unités fonctionnelles des poumons (Marieb , 2008) (figure 03).

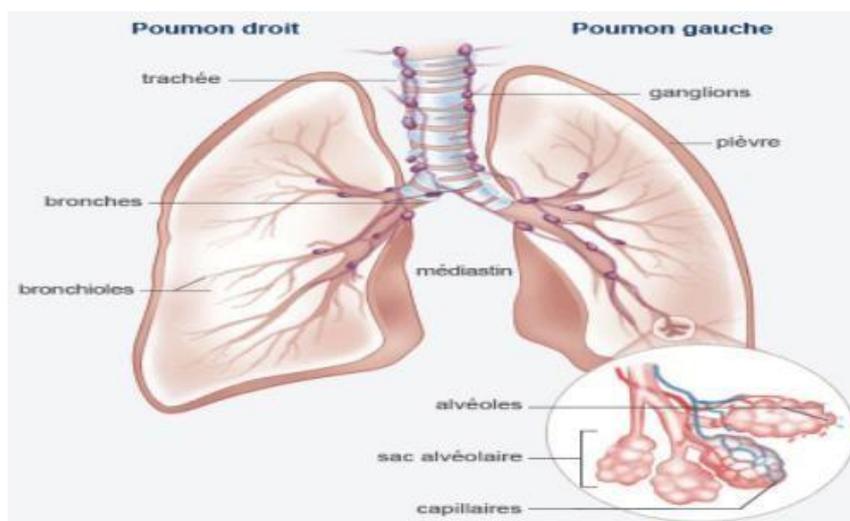


Figure 03 : Structure des poumons (Marieb , 2008).

### **I.1.2.5. Diaphragme**

Il est formé par une lame musculaire séparant les organes thoraciques et les organes abdominaux. C'est le muscle inspiratoire majeur (**Alain et al., 2009**).

### **I.1.2.6. Plèvre et la cavité pleurale**

Chaque poumon est entouré par une membrane protectrice, la plèvre, formée par deux feuillets membranaires dont la face extérieure est tapissée par le feuillet viscéral et la face intérieure par le feuillet pariétal (**Mckinley et al., 2014**).

### **I.1.2.7. Alvéoles pulmonaires**

Tout autour des conduits alvéolaires se trouvent un grand nombre d'alvéoles et de sacs alvéolaires. Une alvéole pulmonaire est une petite cavité sphérique recouverte d'un épithélium simple pavimenteux et soutenue par une mince membrane élastique. La paroi des alvéoles comprend un épithélium composé de deux types de cellules épithéliales alvéolaires, les pneumocytes de type I ou épithéliocytes respiratoires et des pneumocytes de type II ou pneumocytes granuleux (**Tortora et Derrickson, 2010**).

## **I.2. Histologie des poumons**

### **I.2.1. Bronches**

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

Les bronches sont constituées :

- ✓ D'un épithélium cylindrique cilié pseudo-stratifié ;
- ✓ D'un chorion de tissu conjonctif abritant un nombre varié de glandes séromuqueuses
- ✓ Du muscle lisse en quantité variée, associé à du tissu élastique disposés en bandes longitudinales ;
- ✓ Des anneaux cartilagineux incomplets en proportion variée (**Alan et al., 2006**).

Plusieurs types cellulaires peuvent être à l'intérieur de l'épithélium telles que :

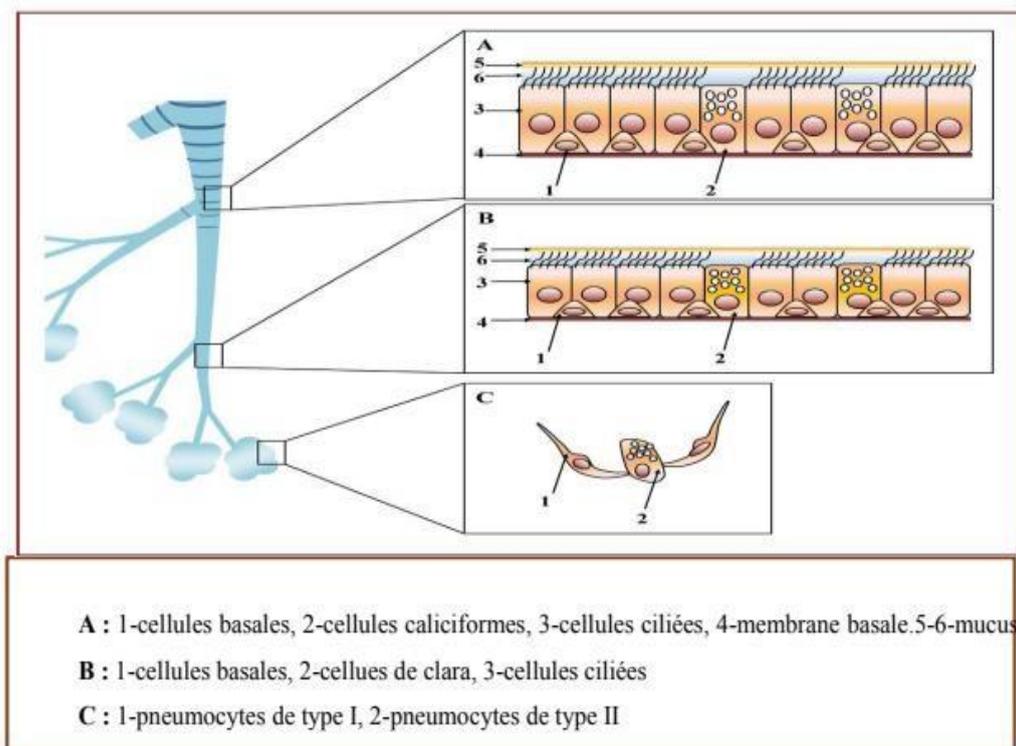
- Les cellules ciliées qui sont cylindriques à l'arbre bronchique, mais sont plus basses et cubiques au niveau des branches de division les plus distales et périphériques des bronches. Elles possèdent un noyau basal et un cytoplasme supranucléaire contenant des lysosomes et de nombreuses mitochondries;
- Les cellules basales (reposant sur une lame basale) sont petites et ne sont pas en contact avec la lumière bronchique et elles constituent les cellules de renouvellement ;
- 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 de petites cellules arrondies, ayant un noyau sombre et un cytoplasme clair. Elles sécrètent des hormones et des peptides, dont la bombésine et la sérotonine. Elles sont plus abondantes dans le poumon du fœtus (**Alan et al., 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, des glandes séromuqueuses et un stroma conjonctif dont les fibres élastiques sont orientées en bandes longitudinales. La paroi bronchique comporte du MALT. Des lymphocytes et des plasmocytes d'IgA se disposent au contact des glandes bronchiques (**Alan et al., 2006**).

### **I.2.2. Bronchioles**

Les bronchioles sont les plus petites voies de conduction aérienne. Ce sont des voies de conduction distales interposées entre bronches munies de pièces cartilagineuses et les zones où l'épithélium cilié disparaît. Même structure que la bronche avec l'absence de glande séromuqueuse. En revanche, il apparaît un nouvel élément : la cellule de clara. Ces dernières ne sont ni ciliées, ni mucisécrétantes ; elles prédominent dans les bronchioles terminales. Le réticulum endoplasmique lisse est abondant et les mitochondries sont nombreuses sous la face luminale (**Alan et al., 2006**) (**figure 04**).



**Figure 04 :** Structure de l'épithélium des voies respiratoires (Adam *et al.*, 2006)

### I.2.3. Alvéoles

Les cellules présentes dans les alvéoles sont des pneumocytes de type 1 et de type 2, revêtant la membrane basale, et des macrophages alvéolaires (**figure 04**).

- Les pneumocytes de type I sont des cellules pavimenteuses très aplaties, organisées en une seule assise (**Gérard *et al.*, 2016**) ; adaptées aux échanges gazeux. Elles représentent 40% de l'ensemble des cellules alvéolaires (avec un noyau aplati) elles sont unies par des jonctions serrées. (**Alan *et al.*, 2006**) ce sont les cellules épithéliales les plus nombreuses ; ces cellules participent à la constitution de la barrière alvéolo- capillaire (**Gérard *et al.*, 2016**).
- Les pneumocytes de type II sont des cellules cubiques, en relief, dispersées entre les pneumocytes de type I ; elles se présentent seules ou groupées par deux ou trois, et elles recouvrent moins la surface alvéolaire contrairement à celles de type 1 et représente 60% de l'ensemble des cellules des alvéoles Ce sont des cellules sécrétrices : leur cytoplasme contient des granules formés de plusieurs lamelles concentriques en microscopie électronique. Ces corps lamellaires excrétés donneront naissance au

surfactant, un agent tensio-actif. Le pôle apical de ces cellules est doté de microvillosités courtes (Gérard *et al.*, 2016).

Le surfactant tapisse les alvéoles à la manière d'un film et réduit les forces de tension superficielle. Il évite le collapsus alvéolaire en fin d'expiration. Il joue également un rôle anti-œdème et anti-infectieux local. Sans la présence de ce surfactant, les alvéoles les plus petites se collaberaient. Le surfactant est essentiellement constitué de phospholipides (85 %) et de protéines spécifiques. Sa synthèse débute entre la 22<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine de gestation, très progressivement, et subit une brusque et franche accélération à partir de la 35<sup>e</sup> semaine suivant une courbe exponentielle jusqu'à la 40<sup>e</sup> semaine de gestation (Gérard *et al.*, 2016).

Les macrophages alvéolaires peuvent se trouver au sein de la cloison inter-alvéolaire ou à la périphérie de cette cloison (dans la lumière des alvéoles). Leur fonction est de phagocyter les micro-organismes ou les poussières qui atteignent les alvéoles. La plupart des micro-organismes inhalés sont piégés dans le tapis mucociliaire et éliminés par la toux. Si ces micro-organismes pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire, ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires (Gérard *et al.*, 2016) (figure 5).

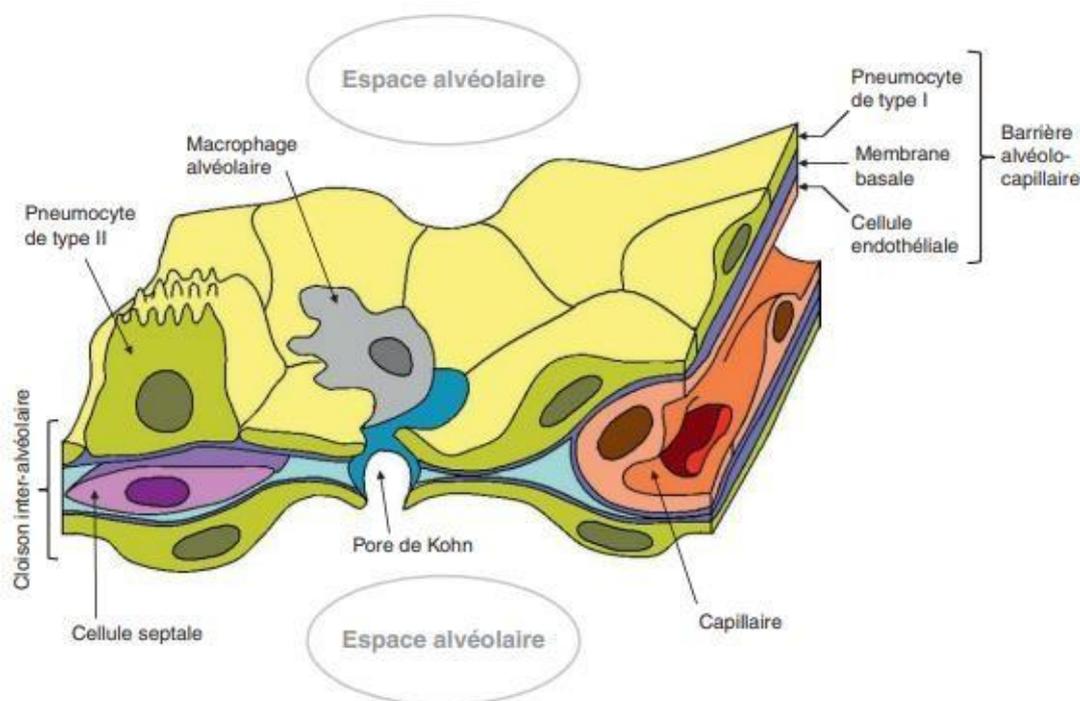


Figure 05 : Cloison inter-alvéolaire (Damien.Shoevoert *et al.*, 2016)

#### I.2.4. Barrière alvéolo-capillaire

Les échanges gazeux sont réalisés à travers une barrière alvéolo-capillaire (barrière de diffusion, barrière air-sang) (**figure 05**). Afin d'assurer la diffusion maximale des gaz respiratoires (oxygène et dioxyde de carbone), cette barrière doit être la plus mince possible et être dépourvue d'éléments susceptibles de freiner ou d'empêcher la diffusion. Elle est constituée, de l'intérieur vers l'extérieur : du film de surfactant, du voile cytoplasmique des pneumocytes I, d'une membrane basale, du cytoplasme des cellules endothéliales. Les capillaires sanguins se trouvent dans la paroi séparant deux alvéoles et sont donc au contact de la surface d'échange gazeux sur presque toute leur circonférence. Cette surface d'échange importante permet d'assurer un apport d'oxygène élevé adapté à un métabolisme basal élevé (**Gérardet *al.*, 2016**).

#### I.2.5. Plèvre

Elle correspond à la surface interne de la cavité thoracique et externe des poumons. Elles sont lisses et glissent l'une sur l'autre grâce à une petite quantité de liquide lubrifiant. La plèvre viscérale est la surface externe du poumon, elle comporte cinq couches :

- Une couche externe de cellules mésothéliales ;
- Une fine bande de tissu conjonctif lâche ;
- Une couche externe irrégulière de fibres élastiques ;
- Une bande interne de tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux lymphatiques, des vaisseaux sanguins et des fibres nerveux, ainsi que des cellules musculaires lisses ;
- Une bande nette de fibres élastiques courtes, en dedans, dont certaines fusionnent avec les fibres élastiques des cloisons inter-alvéolaires, provenant des groupes d'alvéoles les plus périphériques (**Alan *et al.*, 2006**).

## *Chapitre II : Cancer du poumon*

## II.1. Définition du cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au niveau d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis des propriétés lui permettant de se diviser indéfiniment et de se disséminer à distance (**Artru *et al.*, 2018**).

## II.2. Définition du cancer du poumon

Le cancer bronchique (ou cancer du poumon) résulte de la transformation maligne de l'épithélium qui tapisse les voies aériennes intra-thoraciques (trachée et bronches). Il s'agit d'une tumeur grave causé par l'exposition à des agents cancérigènes, dont la fréquence élevée est liée en grande partie à la consommation de tabac ainsi qu'à certaines expositions professionnelles et pollutions atmosphériques. Il est perçu comme le résultat d'un processus en plusieurs étapes dans lequel une série d'altération génétiques et épigénétiques entraînent un phénotype malin (**Varella *et al.*, 2007; Mascaux, 2008**).

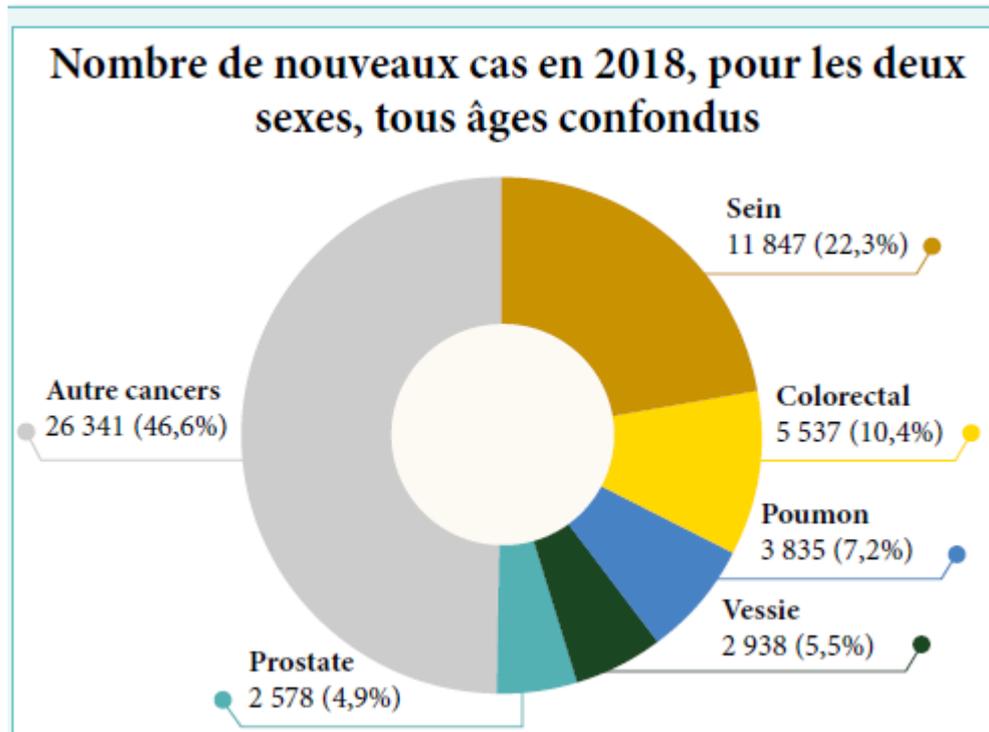
## II.3. Epidémiologie du cancer du poumon

### II.3.1. Dans le monde

Le cancer du poumon est devenu le type de cancer le plus répandu dans le monde depuis 1985 (**Billeter et Muro, 2002**).

En 2002, il représentait 12,4% des nouveaux cas de cancer, avec 1,35 million de nouveaux cas, et était la principale cause de décès par cancer, avec 1,18 million de décès. Chez les hommes, c'est le cancer le plus fréquent en termes d'incidence et de mortalité, tandis que chez les femmes, il se classe au troisième rang en termes d'incidence et au deuxième rang en termes de mortalité, après le cancer du sein (**Ferlay *et al.*, 2012**).

En 2012, on estimait à 1,82 million le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon, avec 1,24 million chez les hommes et 0,58 million chez les femmes, et le nombre de décès liés à ce cancer était de 1,59 million. En 2018, le nombre de nouveaux cas était estimé à 46 363, avec des taux élevés en Amérique du Nord, en Europe et en Chine. Les taux d'incidence ont diminué légèrement chez les hommes et augmenté chez les femmes entre 1990 et 2018. Le cancer du poumon reste un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec des taux élevés dans certaines régions du monde (**figure 14**) (**Molinié *et al.*, 2006**).



**Figure 06 :** Incidence du cancer du poumon dans le monde 2018 (Globocon, 2018)

### II.3.2. En Algérie

En Algérie, la transition sanitaire vers les maladies non transmissibles a été observée au cours des trente dernières années, avec une diminution des maladies transmissibles (Mennecier *et al.*, 2003). Plus de 80 % des maladies sont maintenant des maladies non transmissibles, partageant des facteurs de risque communs. Ainsi, une politique préventive commune est nécessaire pour lutter contre ces maladies. Le nombre de cas de cancer en Algérie continue d'augmenter en raison des changements socio-économiques rapides et des transformations du mode de vie (Brouri *et al.*, 2018). En 2017, on a recensé plus de 42 000 nouveaux cas de cancer, comparativement à 30 000 en 2005. Une analyse des tendances passées permet de prévoir les évolutions futures du cancer et d'évaluer les progrès réalisés dans la lutte contre cette maladie (Cowppli *et al.*, 2019 ; Antoni *et al.*, 2017 ; Ouattara *et al.*, 2012).

Ces informations aideront les professionnels de la santé publique à renforcer les mesures de prévention et de lutte contre le cancer existantes. Entre 1996 et 2019, une étude a enregistré 18 742 cas de cancer en Algérie, dont 7 168 cas chez les hommes et 11 574 cas chez les femmes, répartis dans neuf localisations tumorales (Raiah *et al.*, 2022).

## II.4. Types histologiques du cancer du poumon

Le cancer broncho-pulmonaire, ou cancer du poumon, est divisé en deux grands types sur le plan histologique : le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). (**Bizieux et al., 2004**).

Le CPPC, également connu sous le nom de carcinome à petites cellules, est caractérisé par de petites cellules malignes qui se propagent rapidement. Les cellules du CPPC ont un aspect uniforme, avec un ratio élevé entre la taille du noyau et celle du cytoplasme. Le CBNPC, en revanche, est un terme générique regroupant plusieurs sous-types de cancers du poumon qui se développent à partir de cellules non petites. Les principaux sous-types sont les cancers épidermoïdes, les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules indifférenciées. Les cellules du CBNPC sont généralement plus grandes que celles du CPPC, et le ratio taille du noyau/taille du cytoplasme est plus faible (**Bizieux et al., 2004**).

La distinction entre ces deux types de cancer est primordiale puisqu'ils ont des caractéristiques différentes, notamment en ce qui concerne leur comportement clinique, leur pronostic et leur réponse aux traitements. Le choix du traitement dépendra de plusieurs facteurs, tels que le stade du cancer, la présence de métastases et le type histologique spécifique du cancer (**Bizieux et al., 2004**).

### II.4.1. Cancer bronchique à petites cellules

Le cancer bronchique à petite cellule (CPC) est l'une des formes les plus agressives de cancer du poumon, caractérisée par une évolution métastatique précoce. Il représente environ 13 à 15 % des cancers du poumon diagnostiqués chaque année dans le monde.

Le tabagisme est un facteur de risque majeur associé au CPC, que ce soit chez les fumeurs actuels ou les ex-fumeurs. Le risque de développer un CPC est proportionnel à la durée et à l'intensité de l'usage du tabac (**Monnet, 2018**).

Sur le plan histologique, le CPC est classé comme un carcinome neuroendocrine à grandes cellules, qui fait partie du groupe des tumeurs neuroendocrines. Les cellules du CPC sont petites, d'où son nom, et présentent un cytoplasme rare. Les noyaux de ces cellules sont déformés, avec une chromatine granuleuse et dépourvue de nucléole. Il présente également une

activité mitotique élevée, ce qui signifie que les cellules se divisent rapidement (**Travis et al., 2015**)

Le diagnostic du CPC est généralement basé sur l'histologie ou la cytologie, en examinant des échantillons de tissus ou de cellules prélevés lors d'une biopsie ou d'une cytologie à l'aiguille fine. La confirmation du diagnostic repose sur la présence de ces caractéristiques histologiques spécifiques (**Monnet, 2018**).

Étant donné la nature agressive du CPC et son potentiel métastatique précoce, un traitement rapide et approprié est essentiel. Les options de traitement pour le CPC comprennent généralement la chimiothérapie, la radiothérapie et parfois la chirurgie, selon le stade de la maladie et la présence de métastases (**Monnet, 2018**).

#### **II.4.2. Cancer bronchique non à petites cellules**

Le cancer bronchique non à petites cellules occupe 83% des cancers pulmonaire, Les CBNPC sont séparés en trois sous-types histologiques qui sont les adénocarcinomes (45 %) qui sont principalement localisés en périphérie du poumon et dont l'incidence augmente, les carcinomes épidermoïdes (30–35% des cas) qui sont principalement localisés au niveau proximal et les carcinomes indifférenciés à grands cellules (5–10 % des cas) selon la répartition de l'OMS actualisée en 2015 (**Boyer et al., 2019**) (**figure 04**).

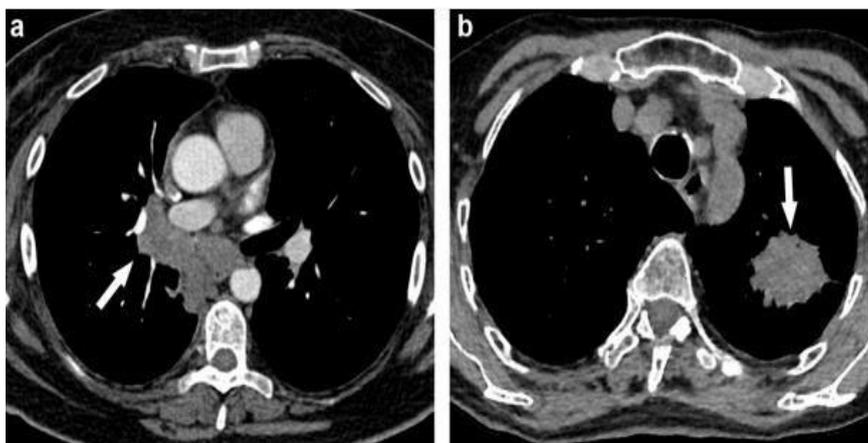
##### **II.4.2.1. Adénocarcinomes**

L'adénocarcinome est le type le plus courant de CBNPC et représente environ 40 % des cancers du poumon, il se développe à partir de cellules alvéolaires situées dans l'épithélium des petites voies respiratoires et tend à exprimer des marqueurs immunohistochimiques tels que le TTF-1 et l'acide acétylsalicylique. La classification du cancer du poumon de l'OMS reconnaît également les stades précoces du cancer du poumon comme étant l'adénocarcinome in situ (lésion pré-invasive), adénocarcinome peu invasif ou adénocarcinome invasif en fonction du degré d'invasivité (**Travis et al., 2015**). L'adénocarcinome in situ est défini comme un adénocarcinome comportant un motif lipidique d'un diamètre inférieur à 3 cm. L'adénocarcinome invasif minimal est défini comme un adénocarcinome d'un diamètre supérieur à 3 cm; les facteurs d'exclusion comprennent une invasion de plus de 5 mm même si la taille de la tumeur et la taille de l'invasion est conforme à la définition d'un adénocarcinome

mini-invasif et la présence d'une invasion lymphovasculaire, d'une invasion périneurale ou d'une nécrose tumorale. Ces catégories aident à caractériser le stade précoce de l'adénocarcinome et peuvent avoir des implications pour la prise en charge clinique et le pronostic. Il est important de noter que le diagnostic et la classification précis de l'adénocarcinome reposent sur une évaluation histologique par des pathologistes spécialisés dans le domaine (Takamochi *et al.*, 2016).

#### II.4.2.2. Carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde, également connu sous le nom de carcinome à cellules squameuses, représente généralement environ 30 à 35 % de tous les cas de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui se développe généralement dans les voies respiratoire (Cardenas, 2018). Dans la classification de l'OMS de 2004, la différenciation entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes était basée sur des critères histologiques observés dans les colorations à l'hématoxyline-éosine (H&E). Les carcinomes épidermoïdes étaient caractérisés par la présence de kératinisation et de ponts intercellulaires, tandis que les adénocarcinomes montraient des structures glandulaires et des mucines cytoplasmiques (Travis *et al.*, 2015) Le carcinome épidermoïde est souvent associé au tabagisme, et il est plus fréquent chez les fumeurs. Il peut se développer à partir des cellules squameuses de l'épithélium respiratoire, ce qui explique sa localisation préférentielle dans les voies respiratoires proximale (Funai *et al.*, 2003) (Travis *et al.*, 2015) (figure06).



**Figure 07** : Imagerie par tomographie assistée par ordinateur du cancer bronchique non à petites cellules : différences de présentation entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes : a : carcinome épidermoïde, le plus souvent de topographie centrale ; b : adénocarcinome, le plus souvent de localisation périphérique. (Chassagnon *et al.*, 2016).

### II.4.2.3. Carcinomes à grandes cellules

Les carcinomes à grandes cellules pulmonaires représentent moins de 3% des cancers pulmonaires (**Lewis *et al.*, 2014**) Ils se distinguent des carcinomes épidermoïdes et glandulaires par leur manque de critères de différenciation spécifiques. Les caractéristiques des cellules néoplasiques dans les carcinomes à grandes cellules pulmonaires incluent l'absence de muco-sécrétion et la non-expression de marqueurs malpighiens ou glandulaires lorsqu'ils sont examinés par immunohistochimie (IHC). Cela signifie que ces cellules ne présentent pas les marqueurs caractéristiques des carcinomes épidermoïdes ou glandulaires, ce qui permet de les différencier. Le diagnostic de carcinome à grandes cellules pulmonaires est souvent posé uniquement sur la base de la pièce opératoire, ce qui signifie qu'il est établi après l'examen microscopique des tissus prélevés lors d'une intervention chirurgicale. Étant donné que les carcinomes à grandes cellules pulmonaires sont des tumeurs peu différenciées, le diagnostic est souvent un diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire qu'il est établi en éliminant d'autres types de carcinomes pulmonaires qui pourraient présenter des critères de différenciation plus spécifiques (**Travis *et al.*, 2013**).

### II.5. Classification TNM et stadification du cancer du poumon

Le système TNM repose sur trois critères principaux :

- ✓ **T** : pour la taille de la tumeur primitive
- ✓ **N** : pour nœud, l'absence/présence et importance des ganglions lymphatiques
- ✓ **M** : pour métastase, l'absence/présence de métastase (**tableau I**).

**Tableau I:** Classification TNM 8ème génération (Goldstraw *et al.*, 2016).

<b>Tx</b> Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules maligne dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologique et endoscopiques
<b>T0</b> Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b> Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b> Tumeur de 3cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
<b>T1a(mi)</b> Adénocarcinome minimalement-invasif
<b>T1a</b> ≤ 1CM
<b>T1b</b> > 1cm et ≤2cm
<b>T1c</b> >2cm et ≤ 3cm
<b>T2</b> Tumeur de plus de 3cm, mais de moins de 5 cm ou avec quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène -envahissement de la plèvre viscérale -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
<b>T2a</b> > 3cm mais ≤ 4cm
<b>T2b</b> > 4cm mais ≤ 5cm
<b>T3</b> tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7cm , ou associée à un des nodules tumoraux distincts dans le même lobe , ou envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet) -le nerf phrénique -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
<b>T4</b> Tumeur de plus de 7cm ou associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, ou envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, - le trachée, ou la carène, -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un (des) corps vertébral (ux)
<b>Nx</b> (N- Adénocarcinome) Envahissement locorégional inconnu
<b>N0</b> (N- Adénocarcinome) Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b> (N- Adénocarcinome) métastases ganglionnaires péri-bronchique homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
<b>N2</b> (N- Adénocarcinome) métastase dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux.
<b>N3</b> (N- Adénocarcinome) métastase ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scalénique, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
<b>M0</b> (métastases) pas de métastase à distance
<b>M1</b> (métastases) existence de métastases :
<b>M1a</b> (métastases) nodule(s) tumoral(uc) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b> (métastases) Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
<b>M1c</b> (métastases) Plusieurs métastases extra thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

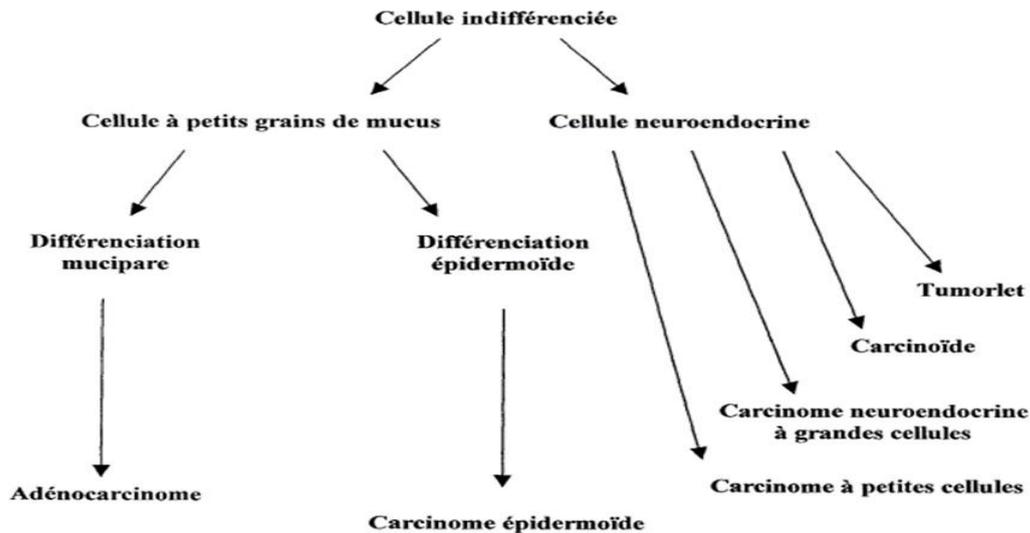
La stadification dans le cancer du poumon est essentielle pour déterminer l'ampleur de la maladie, guider le traitement et évaluer le pronostic. Elle est généralement définie en fonction de la taille de la tumeur, de sa propagation aux ganglions lymphatiques et de sa dissémination à d'autres parties du corps. Et cela par l'utilisation de certaines lettres et de chiffres qui réfèrent le stade de la maladie qui sont résumés dans le tableau II .

**Tableau II :** Classification des cancers bronchiques par stade (Eberhardt *et al.*, 2015).

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

## II.6. Cellules impliquées dans le cancer du poumon

Toutes les cellules capables de se diviser sous l'effet d'un processus d'agression chronique ou du fait d'agents carcinogènes peuvent proliférer et devenir néoplasiques. Les cellules capables de se diviser sont les cellules basales, les cellules à petits grains de mucus, les cellules neuroendocrines, les cellules de Clara, et les pneumocytes de type 2 (**figure07**) (**Brambilla, 1996**).



**Figure 08** : Origine cellulaire des différents types histologiques de cancers bronchiques (Brambilla, 1996).

## II.7. Propriétés de la cellule cancéreuse

Selon **Hanahan et Weinberg (2000)**, une cellule tumorale présente six caractéristiques clés qui la distinguent d'une cellule normale (**figure 09**):

- 1- L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance: la cellule tumorale se divise de manière excessive et incontrôlée.
- 2- l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs: elle ne répond pas aux signaux qui régulent normalement la croissance cellulaire.
- 3- L'acquisition d'une résistance à l'apoptose : la cellule tumorale échappe à la mort cellulaire programmée.
- 4- Le potentiel répliatif illimité : elle peut se diviser sans limites, contrairement aux cellules normales qui sont soumises à des mécanismes de contrôle.
- 5- Induction de l'angiogenèse : elle stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer son approvisionnement en nutriments.
- 6- Capacité d'invasion et de métastase : la cellule tumorale est capable d'envahir les tissus environnants et de se propager à d'autres parties du corps.

Ces caractéristiques définissent le statut transformé d'une cellule tumorale et sont responsables de la croissance et de la progression du cancer.

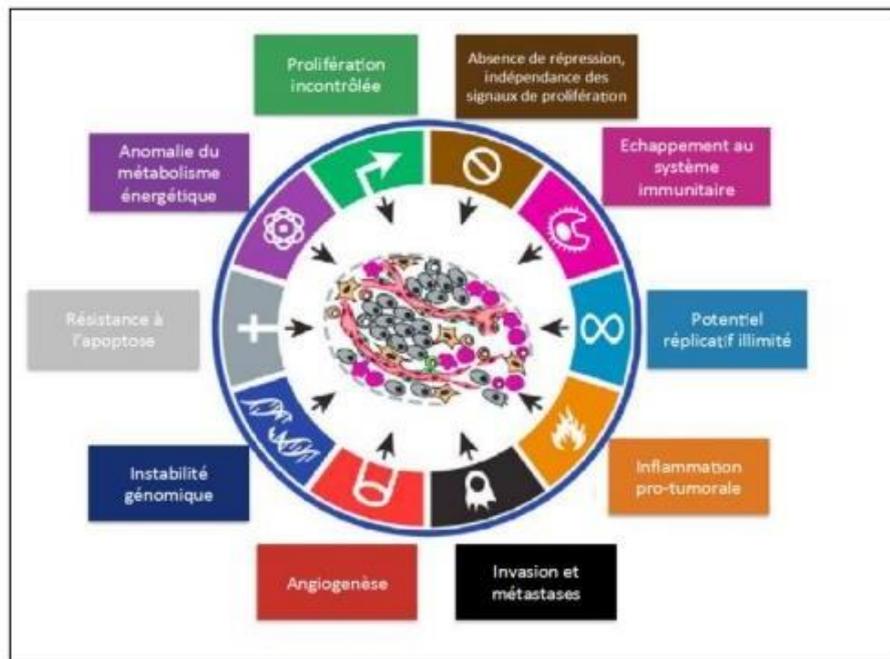


Figure 09 : Six caractéristiques de la cellule cancéreuse (Hanahan et Weinberg, 2000).

## II.8. Les mutations génétiques dans le cancer du poumon

### II.8.1.Mutation EGFR

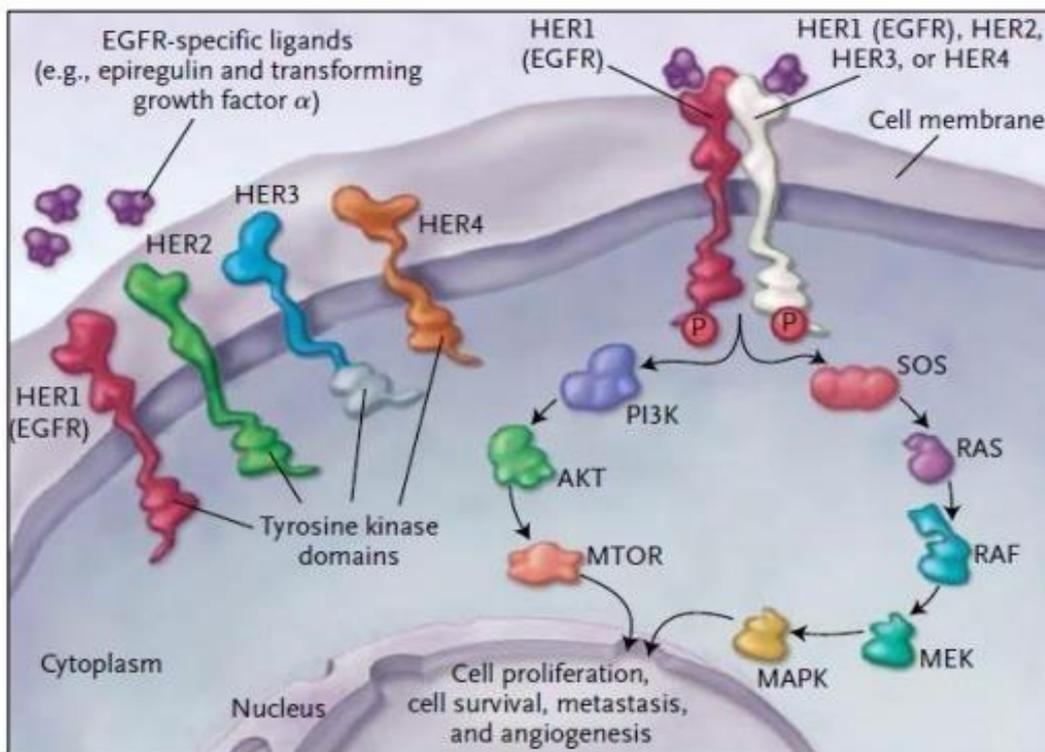
Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une protéine membranaire présente dans la plupart des types cellulaires, principalement dans l'appareil respiratoire, avec une expression variant entre  $2 \times 10^4$  et  $2 \times 10^5$  récepteurs par cellule (Ruppert *et al.*, 2011).

Les mutations de l'EGFR sont fréquentes dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), touchant environ 60 à 80 % des cas. Ces mutations se produisent principalement dans le domaine de la tyrosine kinase du récepteur EGFR. Une boucle autocrine peut se former lorsque ces tumeurs sécrètent également l'EGF, rendant les cellules du cancer du poumon autosuffisantes en termes de croissance grâce à cette stimulation autocrine. L'activation du récepteur EGFR conduit à une prolifération cellulaire constitutive, et l'EGF est également un agent pro-antigénique puissant, favorisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation). L'amplification du gène du récepteur EGFR, qui se trouve sur le

chromosome 7, est souvent responsable de cette expression élevée de la protéine (**Ruppert et al., 2011**).

Les mutations activatrices les plus courantes comprennent les mutations de délétion dans l'exon 19 et les mutations de substitution de l'exon 21, telles que la mutation L858R, qui entraînent une activation constante de la voie de signalisation d'EGFR et favorisent la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Ces deux mutations sont associées à une sensibilité accrue aux médicaments anti-EGFR dans le CPNPC (**Cappuzzo et al., 2010**).

Les délétions de 15 ou 19 paires de bases dans l'exon 19 de l'EGFR sont les plus fréquentes, entraînant la suppression systématique de 3 à 7 codons centrés autour des codons 747 et 748. Cependant, d'autres types de délétions (9-bp, 12-bp, 24-bp, 27-bp) et d'insertions (15-bp, 18-bp) existent également. Des mutations activatrices plus rares de l'EGFR ont été identifiées dans l'exon 18 (E709 et G719X) et l'exon 21 (T854 et L861X) (**Bell et al., 2005**) (**figure 10, 11**).



**Figure 10** : Criblage des récepteurs à activité tyrosine kinase dans les CBNPC (**Ruppert et al.**, 2011).

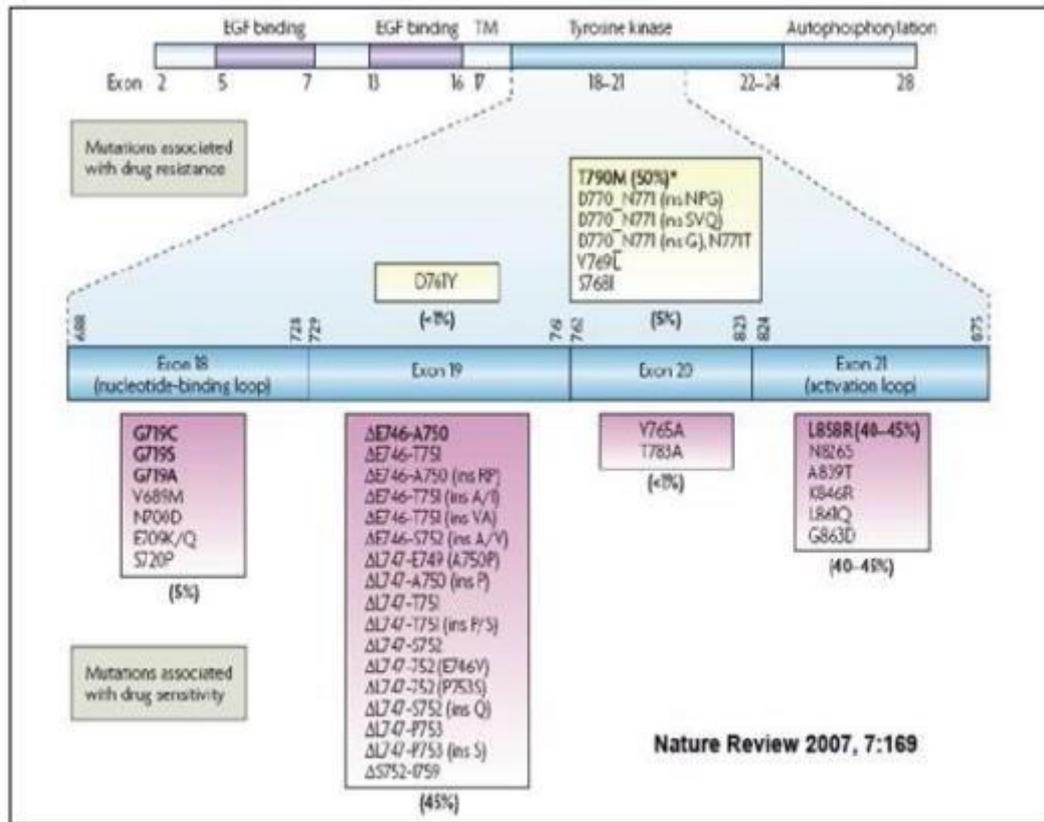


Figure 11 : Principaux mutations des gènes EGFR.

## II.8.2. Mutation “Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog” KRAS

Le gène KRAS, membre de la famille des gènes RAS humains, code pour une petite protéine GTPase liée à la membrane. La forme liée au GDP c'est la forme inactive, tandis que celle liée à la GTP représente la forme active et assure la transduction des signaux en interagissant avec différents effecteurs en aval. Les protéines RAS agissent comme un interrupteur cellulaire qui est activé par des stimuli extracellulaires ce qui entraîne la formation transitoire de la forme active liée au GTP de RAS, qui active différentes voies de signalisation qui régulent les processus cellulaires fondamentaux (Barbacid *et al.*, 1987) (Malumbres *et al.*, 2003).

Des mutations dans l'homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat Kirsten (KRAS) sont décelées dans 20 à 30 % des cas de cancer du poumon non à petites cellules. Ces mutations sont essentiellement localisées au niveau des codons 12 ou 13 (Adderley *et al.*, 2019).

Cette famille du proto-oncogène représente la famille d'oncogènes la plus fréquemment mutée dans le cancer, a toutefois été définie comme non modifiable. Les mutations dans le ce

gène sont associés au tabagisme et à l'origine caucasienne, ils conduisent au développement et à la croissance tumorale en activant les voies de signalisation en aval, y compris la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) impliquant la MAPK kinase (MEK) et la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK). Ces mutations sont classées en mutations de transition et de transversion 3/4. La première s'agit d'une substitution d'une purine par une purine ou d'une pyrimidine par une pyrimidine fréquente chez les non-fumeurs, tandis que les mutations de transversion correspondent à la substitution d'une purine par une pyrimidine plus présente chez les fumeurs ou anciens fumeurs (**Wood et al., 2016 ; Dogan et al., 2012**).

### **II.8.3. Mutation 'v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B' BRAF**

La mutation BRAF est une altération génétique qui peut être présente dans certains cas de cancer du poumon. La mutation la plus courante dans le gène BRAF est la mutation V600E, qui entraîne une activation constitutive de la protéine BRAF. Cette mutation est plus fréquente dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de sous-type adénocarcinome (**Stephanie et Bruce, 2013**).

L'activation anormale de la protéine BRAF V600E stimule la voie de signalisation MAPK (kinase activée par les mitogènes), qui joue un rôle clé dans la régulation de la croissance et de la division cellulaires. Cette activation chronique de la voie de signalisation MAPK favorise la prolifération cellulaire et contribue à la progression tumorale (**Stephanie et Bruce, 2013**).

Deux études récentes ont suggéré que la mutation BRAF nonV600E se produit presque exclusivement chez les fumeurs. Un groupe a constaté que BRAF V600E était plus fréquente chez les non-fumeurs et chez les femmes (**Stephanie et Bruce, 2013**).

La mutation BRAF V600E est également présente dans d'autres types de cancer, notamment le mélanome et le cancer colorectal. Dans le contexte du cancer du poumon, la présence de cette mutation peut avoir des implications pour le diagnostic, le pronostic et le choix du traitement (**Stephanie et Bruce, 2013**).

## II.9. Facteurs de risque

### II.9.1. Tabagisme

D'après **Wynderet (1950)** le tabac est un facteur de risque indéniable de néoplasie pulmonaire. Le tabagisme est le principal facteur de risque, indépendamment du type histologique du cancer du poumon. Bien qu'il favorise davantage le développement de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes à petites cellules, il est également reconnu comme un facteur de risque pour d'autres types de cancers tels que ceux de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, du pancréas, de la vessie, du rein, de la cavité nasale, des sinus, de l'œsophage, de l'estomac, du foie, du col de l'utérus, du côlon-rectum et de l'ovaire de type carcinome mucineux, sein et la leucémie myéloïde chronique (**Secretan et al., 2009**) (**Gandini et al., 2008**). Le risque de cancer augmente notamment en fonction de la quantité de tabac fumé (dose de tabac) ainsi que de l'ancienneté du tabagisme (durée). Le nombre de paquets-années est un moyen d'évaluer cette consommation tabagique, il se calcule en multipliant le nombre de paquets de cigarettes fumées par jour par le nombre d'années, mais d'autres facteurs sont importants notamment l'âge de début du tabagisme. Le tabac est toujours nocif, il n'existe pas de seuil en dessous duquel le tabac n'est pas cancérigène (**Wirth et al., 2009**).

Le tabac contient plus de 9500 éléments chimiques et plus de 80 carcinogènes, en effet la fumée de cigarette contient plus de 55 particules potentiellement impliquées dans la survenue de cancer pulmonaire. On retrouve notamment le 4-méthylnitrosamino-1-3-pyridyl-1-butanone (NNK), certains aldéhydes, et les hydrocarbures polycycliques aromatiques dont l'activation peut aboutir à des modifications épigénétiques et à des lésions de l'ADN (**Weng et al., 2018**; **Hussain et al., 2019**).

### II.9.2. L'alcool

Le lien entre le tabac et les maladies pulmonaires est bien documenté, contrairement à celui entre l'alcool et ces maladies. Cependant, la consommation chronique d'alcool peut entraîner de nombreuses maladies, notamment celles du système circulatoire, digestif, endocrinien, mental et nerveux. Chaque année, environ 49 000 décès en France sont directement liés à l'alcool, dont 15 000 dus au cancer (**Arversa, 2018**).

L'alcool non métabolisé présent dans le sang quitte le foie et atteint le cœur, puis est transporté aux poumons par l'artère pulmonaire. Là, il est expiré, tout comme le dioxyde de carbone.

L'épithélium des voies respiratoires est directement exposé à l'alcool lors de l'expiration, ce qui peut affecter les battements ciliaires des cellules de l'épithélium (**Arversa, 2018**).

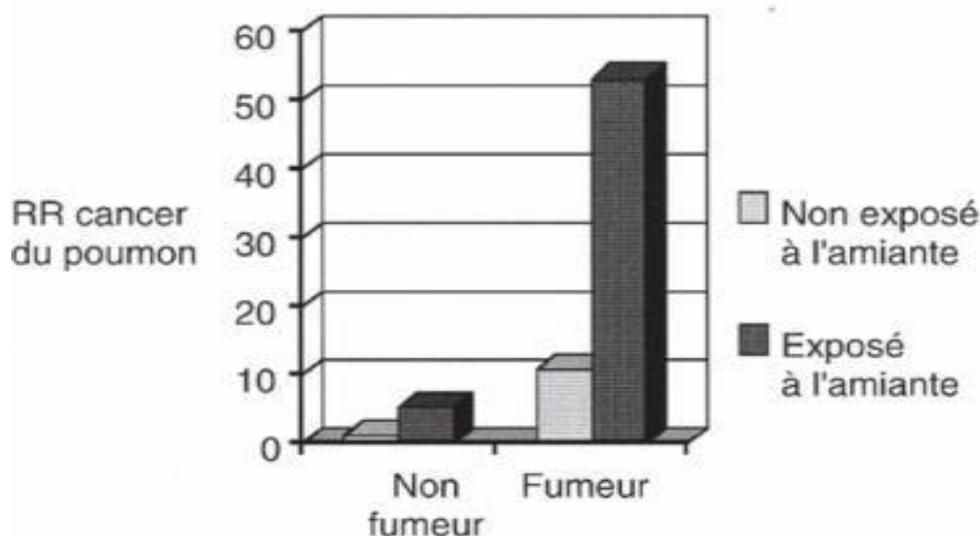
L'éthanol contenu dans l'alcool a été reconnu comme un agent cancérigène pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer en 2012. Cependant, il est difficile d'établir un lien causal entre l'alcool et le cancer du poumon en raison de la coexistence fréquente de la consommation de tabac. Le lien entre le tabagisme et le cancer du poumon complique l'étude des effets spécifiques de l'alcool (**Arversa, 2018**).

### **II.9.3. Expositions professionnelles**

#### **II.9.3.1. Amiante**

C'est une fibre naturelle utilisée dans l'industrie et l'origine de 2000 à 3000 cancers du poumon chaque année en France. Il constitue le facteur principal du MPM. (**Maiouak et al., 2016**). Les travailleurs exposés à l'amiante présentent un risque élevé de cancer bronchique, principalement d'adénocarcinomes (**Daly, 2008**). Le mécanisme par lequel les fibres d'amiante contribuent à l'apparition du cancer de poumon n'est pas encore bien défini. L'amiante pourrait intervenir directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'inflammation bronchique qu'il est susceptible de provoquer (**Moreau, 2006 ; Quoix et Lemarié, 2011**).

Une étude française de 2003 montre que 12 % des cancers du poumon chez les hommes de plus de 55 ans et environ 7 % dans la tranche d'âge de 35 à 55 ans peuvent être attribués à une exposition professionnelle à l'amiante, un effet synergique du tabagisme et de l'exposition à l'amiante augmente le risque de développer un cancer bronchique (**Frusch et al., 2007**).



**Figure12** : Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon (**Frusch et al., 2007**).

Chez un fumeur exposé à l'amiante, le risque relatif est de 53 fois plus élevé que chez du non-fumeur (**Frusch et al., 2007**).

### II.9.3.2. Radon

Le radon est le premier carcinogène domestique à l'origine de pollution intérieure. Il remonte du sol, dans les maisons, au travers des fondations. Le lien avec le cancer bronchique a d'abord été démontré chez les mineurs extrayant l'uranium et exposés à de fortes concentrations de radon. Une analyse a montré que le risque de cancer bronchique augmentait de façon linéaire avec l'exposition au radon. L'effet du radon est identique chez les fumeurs et les non-fumeurs, quel que soit le sexe (**Quoix et Lemarié, 2011**).

D'autres composés chimiques ou physiques ont été reconnus comme étant des agents cancérigènes pulmonaires. C'est le cas de l'arsenic, du nickel, de la silice, du chrome, du gaz moutarde, du bi-schloro méthyl éther, etc (**Moreau, 2006**).

#### II.9.4. Pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique est incriminée en milieu urbain. Elle est en rapport avec des hydrocarbures, mais aussi avec des métaux tels que l'arsenic, le nickel et le chrome. Dans les pays à faible revenu, elle est liée aux fumées de combustion du bois et du charbon. Urbanisation et mortalité par cancer bronchique sont liées.

Dans une étude réalisée dans six cités aux États-Unis, le risque ajusté de mortalité par cancer bronchique fait apparaître un risque multiplié par 1,4 dans les villes les plus polluées (**Quoix et Lemarié, 2011**).

#### II.9.5. Prise de médicaments antihypertenseurs

Selon Santé Publique France, l'hypertension artérielle est la pathologie chronique la plus fréquente en France, touchant près d'un adulte sur trois. Pour lutter contre cette maladie, différentes classes de médicaments antihypertenseurs sont prescrits. Mais l'une d'entre elle serait liée à une augmentation du risque de cancer du poumon pour lutter contre l'hypertension artérielle, plusieurs classes de médicaments antihypertenseurs sont disponibles :

#### II.9.6. Antécédents personnels ou familiaux de cancer du poumon

Les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer du poumon risquent davantage de développer un autre cancer du poumon. Vous pourriez aussi présenter un risque légèrement plus élevé de cancer du poumon si vous avez un parent au premier degré (frère, sœur, enfant, mère ou père) qui a déjà été atteint d'un cancer du poumon. Cette hausse du risque pourrait être attribuable à un certain nombre de facteurs, dont des habitudes de vie communes (comme le tabagisme) ou le fait de vivre dans un même endroit où il y a des carcinogènes (comme le radon) (**Brennan et al., 2011**).

#### II.9.7. Antécédents personnels d'affection pulmonaire

Les personnes atteintes ou qui ont déjà été atteintes d'une affection respiratoire risquent davantage de développer un cancer bronchique. Sont ainsi un facteur de risque du cancer bronchique les antécédents de :

- ✓ Bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO : causée par un phénomène d'obstruction progressive des voies aériennes, elle est la plupart du temps irréversible.

La BPCO regroupe plusieurs pathologies. Les plus courantes sont la bronchite chronique (inflammation permanente des bronches) et l'emphysème (présence anormale d'air dans les poumons qui entraîne des difficultés à respirer),

- ✓ Silicose : fibrose des poumons causée par l'inhalation de poussières de silice (quartz),
- ✓ Béryllose : inflammation pulmonaire générée par l'inhalation de poussières ou de vapeurs contenant du béryllium,
- ✓ Tuberculose : infection pulmonaire due au bacille de la tuberculose.

### II.9.8. Les pathologies pulmonaires préexistantes

De nombreuses maladies respiratoires, qu'elles soient de types obstructifs ou restrictifs, ont été associées à un risque accru de cancer du poumon. La plus fréquente est la bronchopneumopathie chronique obstructive, les fumeurs atteints par ce type de pathologies sont donc d'autant plus sensibles au développement d'un cancer. Les maladies fibrosantes et les cicatrices pulmonaires exposent également le malade à un risque accru de cancer bronchique, et notamment d'adénocarcinome (**Moreau, 2006 ; Denotte, 2009**).

### II.10. Signes cliniques du cancer du poumon

Les personnes atteintes d'un cancer bronchique peuvent présenter divers symptômes. Au stade précoce de la maladie, les symptômes non spécifiques tels que la perte de poids et la fatigue peuvent se manifester. La toux, la difficulté à respirer (dyspnée), l'expectoration de sang (hémoptysie) et l'inconfort thoracique sont également fréquents aux premiers stades du cancer du poumon (**Reynold *et al.*, 2022**).

#### II.10.1. Cachexie-anorexie

La cachexie est un problème fréquent chez plus de 80% des patients atteints de cancer bronchique, qui a un impact significatif sur la morbidité et la mortalité. Elle se caractérise par une perte de poids, une fonte musculaire, une anorexie, des nausées, une faiblesse chronique et une détresse psychologique. L'asthénie, une fatigue extrême après un effort minimal, est le symptôme le plus courant associé au cancer avancé. Elle résulte généralement d'un déséquilibre énergétique dû à une augmentation de la dépense énergétique tumorale et à une diminution de l'apport énergétique causée par des facteurs agissant sur le centre de la satiété du système nerveux. Certains patients présentent une faiblesse sévère sans anomalies nutritionnelles, tandis

que d'autres souffrent de cachexie modérée à sévère sans signes de faiblesse (**Demedts et al., 1997**).

### II.10.2. Douleur

Selon l'IASP, la douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion réelle ou potentielle (**Merkey, 1982**).

Elle affecte plus de la moitié des patients atteints de cancer. Dans le cas du cancer du poumon, la douleur est diverse et non spécifique (**Roszkowski et al., 2000**).

Elle peut être pleurale, caractérisée par une augmentation des mouvements respiratoires, une sensation piquante et une diminution après l'immobilité du thorax. La douleur thoracique est associée à la présence d'une tumeur, de métastases, d'une inflammation ou d'une embolie pulmonaire dans la zone touchée par le cancer (**Romans, 2001**) (**Góralczyk, 2003**).

La douleur peut résulter d'un nociception excessif, où les récepteurs périphériques sont stimulés de manière excessive par l'inflammation, l'ischémie ou l'invasion tumorale du tissu osseux. Ce message douloureux est transmis via des fibres myélinisées et rapides ou des fibres C plus fines, plus lentes et amyéliniques (**Peeters, 2008**).

### II.10.3. Dyspnée

La dyspnée, sensation d'inconfort respiratoire, est un symptôme fréquent chez les patients atteints de cancer avancé, même sans atteinte pulmonaire directe. Sa prévalence varie, et sa physiopathologie reste complexe et mal comprise. Contrairement à l'insuffisance respiratoire, la dyspnée ne peut pas toujours être expliquée par des causes organiques claires. Elle est influencée par l'activité du système nerveux à différents niveaux, et sa perception est le résultat d'une interaction complexe entre la production, la perception et l'expression du symptôme. Des facteurs psychologiques, culturels et environnementaux peuvent influencer son intensité perçue. Des études ont montré des associations entre la dyspnée et des états psychologiques tels que l'anxiété, ainsi que des facteurs démographiques comme le sexe et l'âge. La gestion de la dyspnée chez les patients atteints de cancer avancé demeure un défi important (**Keiko et al., 2002**).

#### II.10.4. Toux

La toux est un mécanisme naturel permettant d'éliminer les corps étrangers et les sécrétions des voies respiratoires (**Peleg et al., 2002**).

. Elle est fréquente chez les patients atteints de cancer, tant général que pulmonaire. La toux peut être causée directement par la tumeur, comme la stimulation des récepteurs de la toux par les tumeurs invasives et la compression des ganglions lymphatiques, ou bien indirectement par des facteurs tels que l'embolie pulmonaire, l'atélectasie, les épanchements pleuraux ou péricardiques, ainsi que les infections respiratoires (**Molassiotis et al., 2010**).

La toux est généralement associée aux cancers des voies respiratoires, des poumons, de la plèvre et d'autres structures médiastinales, ainsi qu'aux tumeurs métastatiques dans le médiastin. Cependant, elle peut également être un effet indésirable des traitements anticancéreux (**Kelly, 2012**).

#### II.10.5. Hémoptysie

L'hémoptysie est l'expectoration de sang provenant des voies respiratoires inférieures. Elle peut être mineure, avec un faible volume de sang, ou massive, avec un volume plus important (**Corder et al., 2003**) (**Fartoukh et al., 2012**).

La définition basée sur le volume n'étant pas précise, la notion de "magnitude de l'effet" est plus appropriée pour définir l'hémoptysie massive, en prenant en compte ses conséquences cliniques telles que l'obstruction des voies respiratoires, l'intubation, l'hypoxémie, l'hypotension, la transfusion sanguine, la ventilation monopulmonaire et le décès (**Ong et al., 2003**) (**Dweik et al., 1999**).

L'hémoptysie est généralement causée par une hémorragie des artères bronchiques à l'intérieur de la tumeur (**Razazi et al., 2015**) (**Jean, 2000**).

Le risque de décès lié à l'hémoptysie est plus élevé avec un taux de saignement plus important et une cause maligne. L'embolisation de l'artère bronchique est un traitement couramment utilisé et réduit considérablement la mortalité. D'autres facteurs qui influent sur la mortalité incluent l'aspiration du poumon controlatéral à la radiographie et l'instabilité hémodynamique (**Radchenko et al., 2017**).

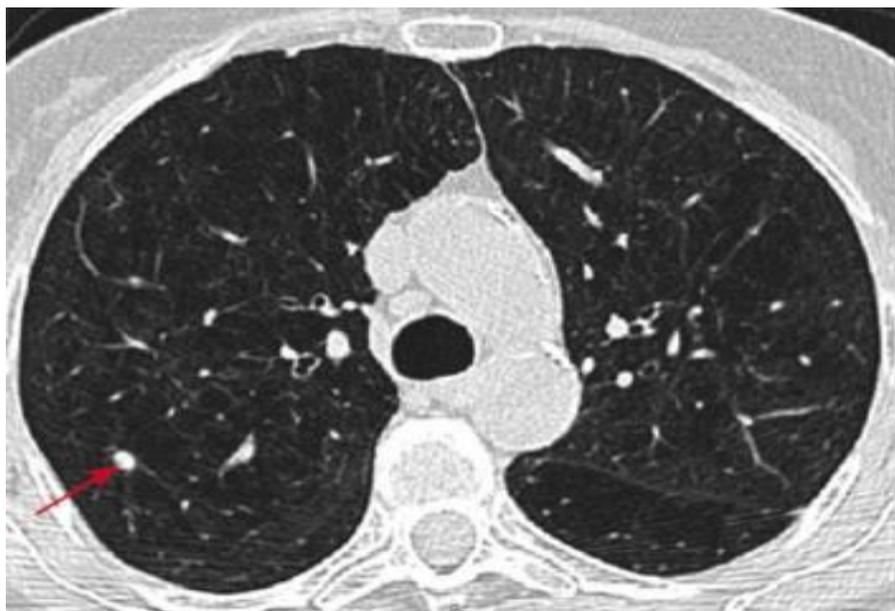
## II.11. Outils de dépistage du cancer du poumon

Le dépistage du cancer est un processus structuré, appliqué à une population prédéfinie, comprenant : 1) l'examen de dépistage proprement dit qui identifie les personnes à risque de cancer ; 2) des examens complémentaires pour poser un diagnostic et 3) une intervention thérapeutique précoce si un cancer est détecté. Le dépistage doit être bénéfique pour le sujet atteint de cancer en augmentant sa durée de vie. Le but du dépistage du cancer du poumon est d'obtenir une transition de stade (stage shift), c'est-à-dire davantage de diagnostics au stade précoce (curable par la chirurgie) et moins au stade tardif (incurable) afin de réduire la mortalité (**Lazor et al., 2012**).

### II.11.1. Scanner thoracique

Le dépistage par scanner thoracique aussi dit tomодensitométrie (TDM) du thorax, est un élément essentiel du bilan initial des cancers bronchiques non à petites cellules. Il permet à la fois de préciser le stade de la maladie et de cibler les prélèvements histologiques et cytologiques ainsi que l'identification des nodules aussi petits que 3 mm (**Gurney et al., 1996**).

Ceci dit, la possibilité de détecter le cancer à un stade plus précoce. Son rôle ne se limite pas dans la détection des nodules mais aussi, de susciter d'autres diagnostics complémentaires, citant l'anévrisme de l'aorte, lésions surrenaliennes, lésions médiastinales etc. Les doses de radiation sont à considérer. Elles sont certes, plus importantes pour les TDM que pour les radiographies standards. C'est pourquoi la TDM de dépistage se réalise à une technique inférieure pour réduire la dose absorbée au patient. Une dégradation dans l'image est permise tout en assurant la détectabilité des nodules. Après l'identification, les nodules sont destinés à l'analyse par l'utilisation d'une technique standard (**figure12**) (**Louise et Marie, 2003**).



**Figure 13** : Découverte fortuite au scanner thoracique d'un nodule de 7 mm (**Lazo et al., 2012**)

### **II.11.2. IRM thoracique**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est recommandée car elle est plus performante que la TDM thoracique, elle permet d'évaluer le corps entier de manière non invasive et sans irradiation et d'offrir un contraste supérieur pour les tissus mous avec une résolution spatiale plus élevée (**Thomsen et al., 2007**). Cette technique a également une meilleure capacité de détection du cancer bronchique grâce à l'utilisation du gadolinium comme produit de contraste ; Elle fournit ainsi des informations morphologiques et fonctionnelles (**Gu et al., 2011**).

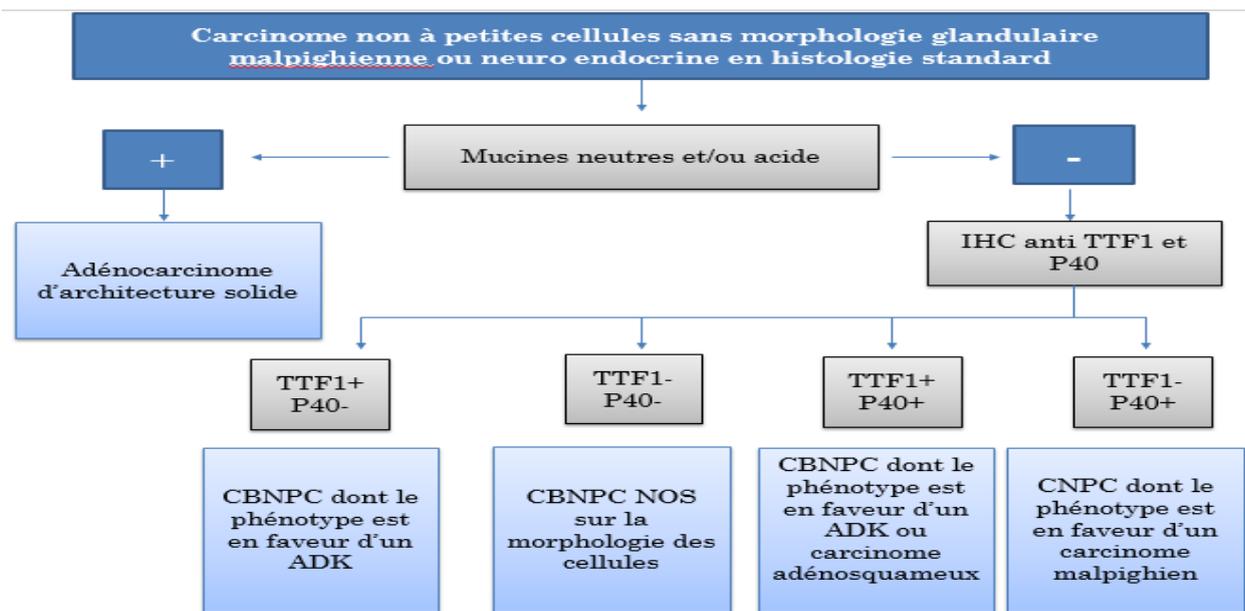
### **II.11.3. Fibroscopie bronchique**

Il s'agit d'un examen diagnostique, et également un moyen indirect de suspecter les atteintes médiastinales (refoulement, infiltration ou bourgeonnement), elle permet également l'exploration des ADP médiastinales à l'aide de l'écho endoscopie bronchique qui n'est pas encore disponible en Algérie (**Annema et al., 2016**) (**Zhang et al., 2013**).

### **II.11.4. Immunohistochimie (IHC)**

L'immunohistochimie (IHC) dans le cancer bronchique utilise des marqueurs de différenciation glandulaire ou épidermoïde pour caractériser les tumeurs pulmonaires. Dans l'adénocarcinome pulmonaire non mucineux, le marqueur TTF1 est souvent utilisé et sa

positivité confirme le diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire. Pour la différenciation épidermoïde, les marqueurs P40 ou P63 sont couramment utilisés et leur positivité, combinée à la négativité de TTF1, est indicative d'un carcinome épidermoïde pulmonaire. Des marqueurs supplémentaires tels que la cytokératine 5/6 peuvent également être utilisés pour confirmer le type histologique et différencier les différents sous-types de cancer bronchique. L'IHC permet ainsi une caractérisation précise des tumeurs pulmonaires et joue un rôle important dans la prise en charge clinique du cancer bronchique (figure 14) (Yasushi, 2019).



**Figure14 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des cancers bronchiques indifférenciés (Yasushi, 2019).**

## II.12. Traitements

La conduite thérapeutique dépend du type histologique de la tumeur, de son extension locorégionale et à distance mais aussi des antécédents, de l'état général et de l'opérabilité du patient (Wissler, 2012).

### II.12.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence des cancers CBNPC. Celle-ci n'est malheureusement possible que dans moins de 25% des cas. L'intervention n'est envisageable que dans les stades I, II et certains stades IIIA. Il existe deux grands types d'interventions la lobectomie et la pneumonectomie (Doll et Hill, 1952).

### II.12.1.1.Lobectomie

Une lobectomie est une opération chirurgicale qui consiste, après ouverture de la cage thoracique par thoracotomie, à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants, sans enlever la totalité du poumon. Dans certains cas, deux lobes contigus d'un même poumon sont enlevés : on parle de bi-lobectomie (**Clément *et al.*, 2010**).

### II.12.1.2.Pneumonectomie

Une pneumonectomie est une opération chirurgicale qui consiste, après thoracotomie, à enlever la totalité du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants. On parle de résection totale d'un des deux poumons. Progressivement, la cavité laissée libre va se combler dans les semaines qui suivent l'intervention.

Quelle que soit l'intervention réalisée, les ganglions sont enlevés, c'est le curage ganglionnaire. Le chirurgien enlève les ganglions lymphatiques situés dans la zone de la tumeur. Cette exérèse des ganglions permet de limiter le risque de récurrence.

### II.12.2. Radiothérapie

La radiothérapie, seule ou combinée à une chimiothérapie, joue un rôle majeur dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés (ou de stade III). Le traitement standard, chez des patients en bon état général, est la radiochimiothérapie concomitante.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des cancers du poumon est un traitement reconnu pour les patients inopérables qui peuvent alors bénéficier d'un traitement à visée curative, celle-ci représente une nouvelle indication thérapeutique (**Antonie *et al.*, 2015**).

La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques (sur la tumeur et les adénopathies) et de 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen. Elle se fait classiquement en une séance de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 6 semaines (soit 30 séances sur 6 semaines). Appliquée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5 % à 5 ans (**Denotte, 2009**).

### II.12.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement essentiel dans la lutte contre le cancer du poumon à petites cellules (CBPC). Son objectif est de détruire les cellules cancéreuses et de prévenir les rechutes locales ainsi que les métastases. Souvent, elle est combinée à d'autres traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie pour obtenir les meilleurs résultats (**Derniame, 2006**).

Dans le cas des CBPC, la chimiothérapie, seule ou associée à la radiothérapie, constitue le traitement principal. Les schémas courants de chimiothérapie comprennent l'utilisation de cisplatine en combinaison avec un alcaloïde de la pervenche appelé vinorelbine, ou du carboplatine associé à du paclitaxel ou de l'étoposide.

La chimiothérapie peut être administrée avant la radiothérapie, généralement sous forme de cycles espacés de 28 jours (2 ou 3 cycles). Dans d'autres cas, elle est administrée en même temps que la radiothérapie, mais cela peut entraîner une augmentation de la toxicité, notamment digestive (**Denotte, 2009**) (**Emery, 2014**).

### II.12.4. Immunothérapie

Les premières molécules d'immunothérapie développées pour le cancer bronchique étaient des vaccins (**Vansteenkiste et al., 2016**). Plusieurs d'entre eux (anti-MAGE-A3, anti BLP25, belagenpumatucel-L) ont fait l'objet d'études de phase III qui se sont toutes avérées négatives (**Giaccone et al., 2015**).

Plus récemment, le développement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a modifié la stratégie thérapeutique des patients atteints de cancers bronchiques métastatiques. Parmi ces inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, on trouve plusieurs classes thérapeutiques : les anti-CTLA-4, les anti-PD 1 et les antiPD-L1. Les molécules en cours de développement dans le cancer bronchique (**tableau III**).

**Tableau III:** Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en développement dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique (Tomasini *et al.*, 2018).

Molécule	Cible	Ligne	Développement
Ipilimumab	CTLA-4	1	Phase III
Tremelimumab	CTLA-4	2	Phase II
Nivolumab	PD 1	≥ 2 1	AMM Phase III négative
Pembrolizumab	PD 1	≥ 2 1	AMM Phase III positive
Durvalumab	PD-L1	≥ 2	Phase II/III
Atezolizumab	PD-L1	≥ 2	Phase III positive
Avelumab	PD-L1	≥ 2	Phase III

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ; PD 1 : programmed cell death 1 ; PD-L1 : programmed cell death ligand.

### II.12.5. Thérapies moléculaires ciblées

Elles constituent une classe novatrice d'agents anti-cancéreux qui se distinguent non seulement par leur capacité à cibler spécifiquement des processus impliqués dans l'oncogenèse, mais également par leur développement spécifique en fonction de cette activité. Contrairement aux approches plus généralistes de la chimiothérapie, ces thérapies visent à inhiber de manière sélective des protéines ou des voies moléculaires spécifiques impliquées dans la croissance et la prolifération tumorales. En ciblant ces éléments clés, elles ont le potentiel de bloquer sélectivement la croissance des cellules cancéreuses tout en minimisant les effets indésirables sur les cellules normales.

Les thérapies moléculaires ciblées représentent ainsi une avancée majeure dans le traitement du cancer, offrant des options de traitement plus personnalisées et potentiellement plus efficaces pour les patients atteints de différents types de cancers (**tableau 04**) (Vignot *et al.*, 2015).

**Tableau IV** : Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en cancérologie (**Vignot et al., 2015**).

Nom commerciale	DCI	Classe	Cible	Indication autorisé en cancérologie
Avastin ®	Bevacizumab	Anticorps monoclonal	VEGF	Cancer broncho pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde
Giotrif ®	Afatinib	IP	erbB, EGF-R, HER2	Cancer broncho pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique
Iressa ®	Géfitinib	IP	EGF-R	Cancer broncho pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique
Tarceva ®	Erlotinib	IP	EGF-R	Cancer broncho pulmonaire non à petites cellules métastatique

DCI : Dénomination commune internationale, IP : Inhibiteur pharmacologique

## *Matériels et méthodes*

## **1. Objectif de l'étude**

Notre étude a été réalisée durant l'année 2022/2023 pendant une période de deux mois allant du 27 Mars 2023 jusqu'au 27 Mai 2023 au sein du service oncologie du centre de lutte contre le cancer à DBK dans la wilaya de Tizi-Ouzou en Algérie, où nous avons pu récolter les données des patients atteints du cancer du poumon de l'année 2021 et 2022.

L'objectif de notre étude était d'établir, dans un premier temps, les paramètres biologiques et cliniques des patients atteints du cancer bronchique ou cancer du poumon et, dans un second temps, étudier l'effet du traitement sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez ces mêmes patients.

## **2. Informations sur l'étude**

### **2.1 Type d'étude**

Notre mémoire porte sur une étude descriptive et rétrospective des paramètres cliniques et biologiques associés au cancer du poumon, ainsi qu'aux principaux facteurs de risques qui contribuent au développement du cancer bronchique associés.

### **2.2. Population étudiée**

Il s'agit de patients adultes, hommes et femmes atteints du cancer du poumon ayant été pris en charge au service Oncologie au sein du centre de lutte contre le cancer (CLCC) durant l'année 2021 et 2022. À cet effet, un effectif de 146 patients a fait l'objet de notre étude.

### **2.3. Recueil d'informations**

Les données utilisées au cours de notre étude sont récoltées des archives du service Oncologie du Centre de lutte contre le cancer à DBK de Tizi-Ouzou et ce, selon une fiche d'enquête ayant pris en compte les éléments suivants :

- ✓ Les données civiles des patients : âge, sexe
- ✓ Les antécédents pathologiques et familiaux des patients
- ✓ La symptomatologie et signes cliniques présentés par les patients

- ✓ Les outils de diagnostic utilisés ainsi que le type de traitement.
- ✓ Les bilans biologiques et biochimiques effectués avant et après le traitement.

#### **2.4. Phase de réalisation**

Suite à l'approbation de la direction du Centre de lutte contre le cancer du service d'oncologie de Tizi-Ouzou, nous avons obtenu l'accès aux archives médicales des patients. Pour organiser ce processus, nous avons mis en place un rythme hebdomadaire pour trier les dossiers en tenant compte d'une fiche d'enquête établie et se concentrant sur une période de deux années 2021-2022 pour mener à bien cette étude.

#### **2.5. Analyse statistique**

La saisie, l'analyse ainsi que les représentations graphiques des données ont été réalisés sur les logiciels suivants : Microsoft Office Excel 2013, Graph pad prism.

#### **2.6. Variables étudiées**

##### **2.6.1. Variables quantitatives**

- ✓ Âge
- ✓ Variation du taux des globules blancs
- ✓ Variation du taux de l'hémoglobine
- ✓ Variation du taux de plaquettes
- ✓ Variation du taux d'ASAT/ALAT
- ✓ Variation du taux d'Urée/ Créatinine

##### **2.6.2. Variables qualitatives**

- ✓ Sexe
- ✓ Types histologiques du cancer du poumon
- ✓ Signes cliniques présentés
- ✓ Les facteurs de risques
- ✓ Antécédents familiaux
- ✓ Antécédents pathologiques (comorbidité)
- ✓ Les extensions métastatiques

## **2.7. Paramètres calculés**

Les caractéristiques des patients et les données cliniques ont été analysées de manière descriptive en utilisant les mesures statistiques appropriées. Les résultats ont été exprimés en effectifs, pourcentages, moyennes arithmétiques, valeurs maximales et valeurs minimales. Les moyennes ont été calculées en utilisant le logiciel "Graph pad", et les erreurs moyennes standards ont également été estimées. Le test de Student a été appliqué pour comparer les différences avant et après le traitement. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

## *Résultats*

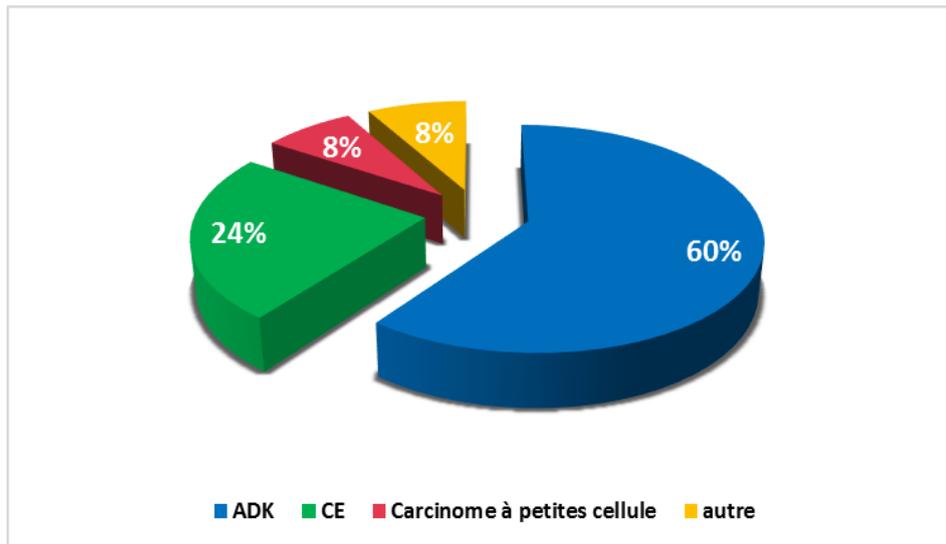
## 1. Analyse descriptive des paramètres cliniques et biologiques des patients atteints du cancer du poumon

### 1.1. Répartition des patients selon le type histologique du cancer du poumon

Notre analyse nous a permis d'identifier les types histologiques prédominant du cancer du poumon ; le cancer bronchique non à petites cellules. Le type adénocarcinome (ADK) occupe la première place, et il a été identifié chez 88 patients parmi les 146 cas avec une fréquence de 60%, suivi du carcinome épidermoïde retrouvé chez 35 patients ayant une fréquence de 24%. Le carcinome à petites cellules est un type moins fréquent, 11 patients seulement ont été diagnostiqués pour ce type du cancer avec une fréquence de 8% ainsi que 8% de cas dont le type n'a pas été identifié.

**Tableau V** : Représentation des types histologiques du cancer du poumon les plus fréquents (Oncologie CLCC-DBK).

Type histologique	Effectif (n=146)	Fréquence(%)
ADK	88	60%
CE	35	24%
Carcinome à petites cellule	11	8%
autres	12	8%



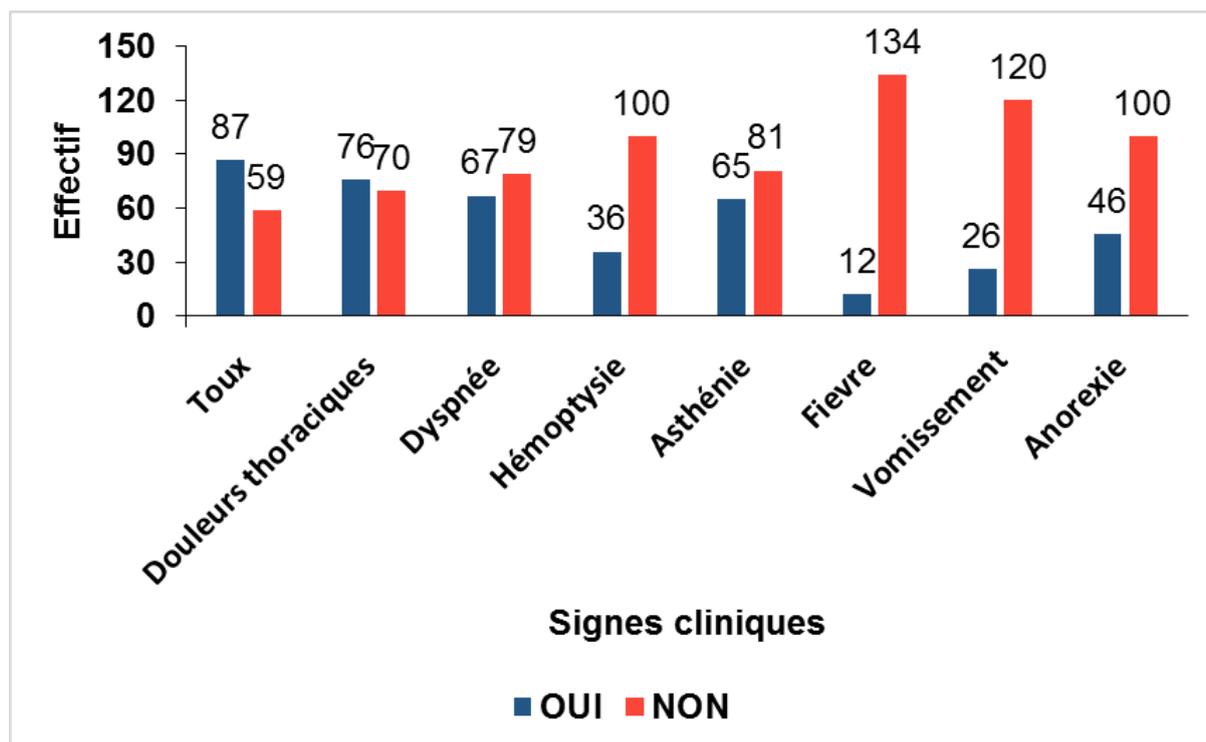
**Figure 15 :** Représentation graphique de la répartition histologique du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

### 1.2. Répartition des patients selon les signes cliniques

Dans notre étude les symptômes les plus dominants étaient principalement des douleurs thoraciques et de la toux avec une fréquence successivement de 60% et 52%. Ces symptômes sont suivis de la dyspnée avec une fréquence de 46%. Une asthénie a été signalée avec un pourcentage de 45% ainsi qu'une anorexie exprimée par 32% des patients. L'effectif des signes cliniques ainsi que leurs fréquences ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau VI :** Représentation des principaux signes cliniques présentait par les patients admis pour un cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

Symptômes	Effectif (n=146)	Fréquence (%)
Toux	87	60%
Douleurs thoracique	76	52%
Dyspnée	67	46%
hémoptysie	36	25%
Asthénie	65	45%
fièvre	12	8%
Vomissement	26	18%
Anorexie	46	32%
Total générale	146	100%



**Figure16** : Représentation graphique des principaux signes cliniques présentait par les patients admis pour un cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

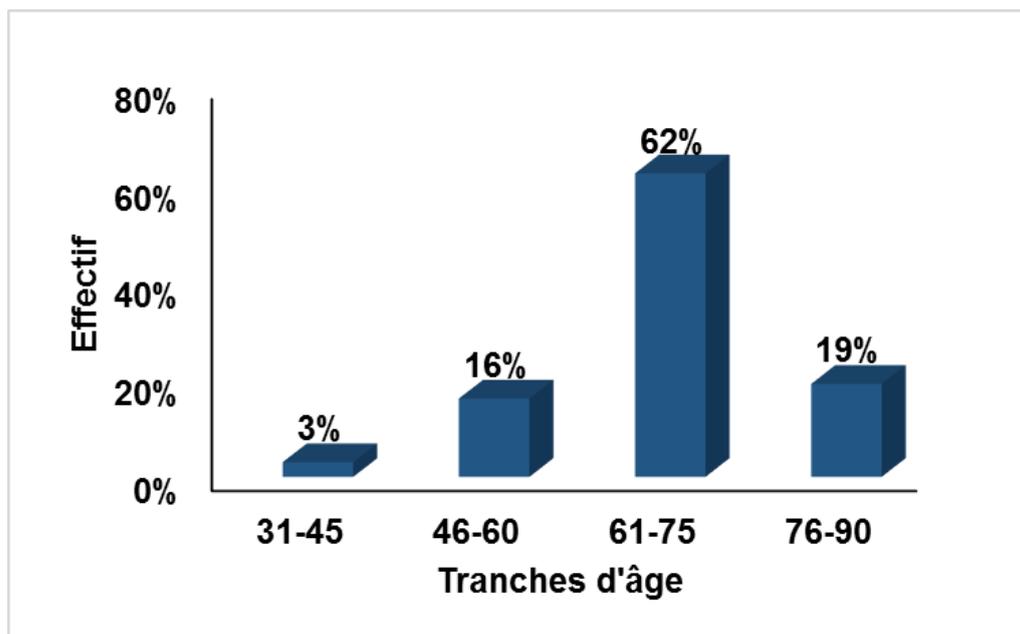
### 1.3. Répartition des patients selon la tranche d'âge :

Nous avons procédé à la réalisation d'une répartition selon les tranches d'âge des patients admis pour un cancer bronchique. Ces tranches d'âge varient entre 30 ans comme âge extrême et 90 ans comme âge maximal. Nos résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous et représenter graphiquement.

Nos résultats indiquent que pour 146 patients admis pour cancer bronchique, l'âge moyen est de 67,41 ans. On observe que le cancer du poumon touche souvent les patients ayant un âge compris entre 61 et 75 ans suivi de la classe regroupant les sujets très âgés dépassant les 75 ans et qui atteignent une moyenne de 84,17 ans (**Tableau VII**).

**Tableau VII:** Répartition des patients admis pour le cancer du poumon par tranche d'âge (Oncologie CLCC-DBK).

Tranche d'âge	Effectif (n=146)	Moyenne	Fréquence (%)
31-45	5	40,2	3%
46-60	23	55	16%
61-75	90	68,88	62%
76-90	28	80,17	19%
Total général	146	67,41	100%



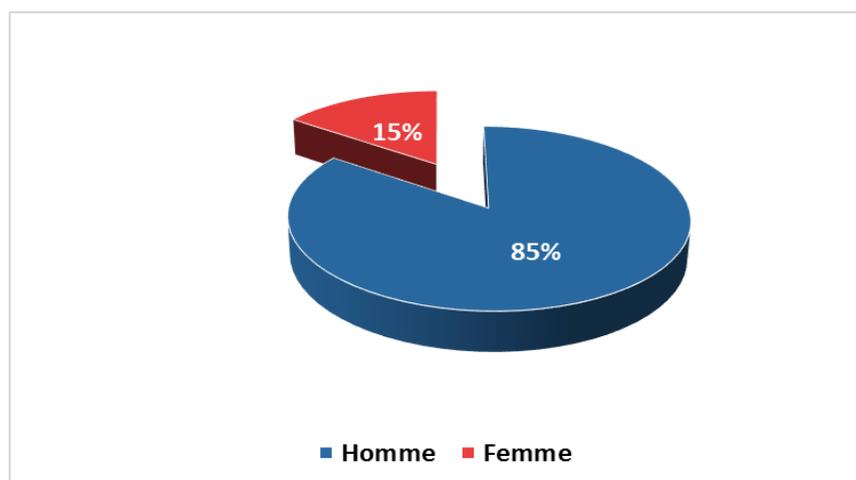
**Figure 17 :** Représentation graphique de la répartition selon l'âge des patients atteints du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

#### 1.4. Répartition des patients selon le sexe

Nos résultats montrent une prédominance du cancer du poumon chez les hommes (tableau). Parmi les 146 cas étudiés, 124 étaient des hommes avec une fréquence de 85%, tandis que le nombre de femmes étaient 22 avec une fréquence de 15%.

**Tableau VIII** : Répartition du cancer du poumon selon le sexe (Oncologie CLCC-DBK).

Sexe	Effectif (n=146)	Fréquence(%)
Homme	124	85%
Femme	22	15%
Total général	146	100%



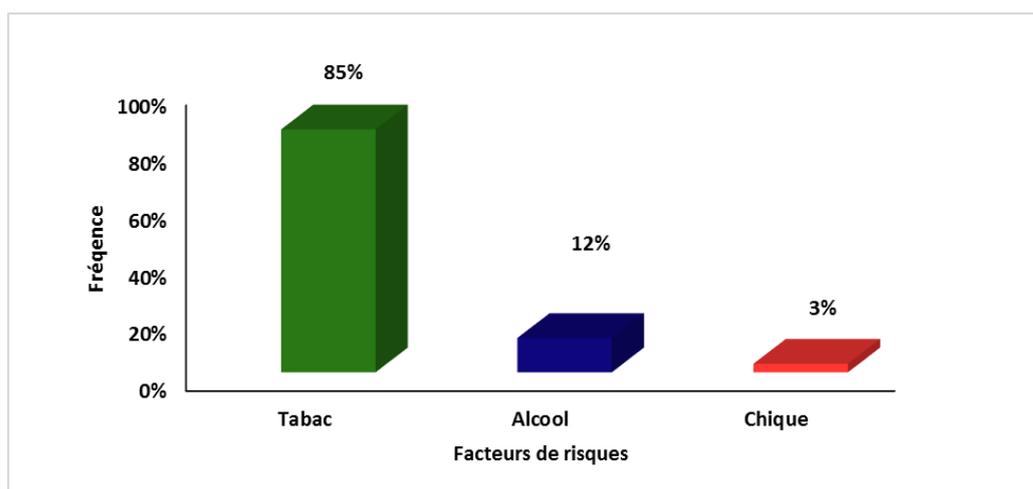
**Figure 18**: Représentation graphique de la répartition du cancer du poumon selon le sexe (Oncologie CLCC-DBK).

### 1.5. Répartition des patients selon les facteurs de risque :

L'étude des facteurs de risque associés au cancer du poumon a révélé que sur 146 patients. 123 patients sont exposés à l'un des facteurs de risque : tabac, alcool, chique. En effet, le tabac représente le facteur de risque le plus fréquent pour le développement d'une tumeur au niveau des poumons avec une fréquence de 85%, suivi de l'alcool avec 12% et de la chique avec 3%.

**Tableau IX :** Répartition des patients atteints du cancer du poumon selon les facteurs de risque (Oncologie CLCC-DBK).

Facteurs de risques	Effectif	Fréquence(%)
Tabac	104	85%
Alcool	15	12%
Chique	4	3%
Total général	123	100%



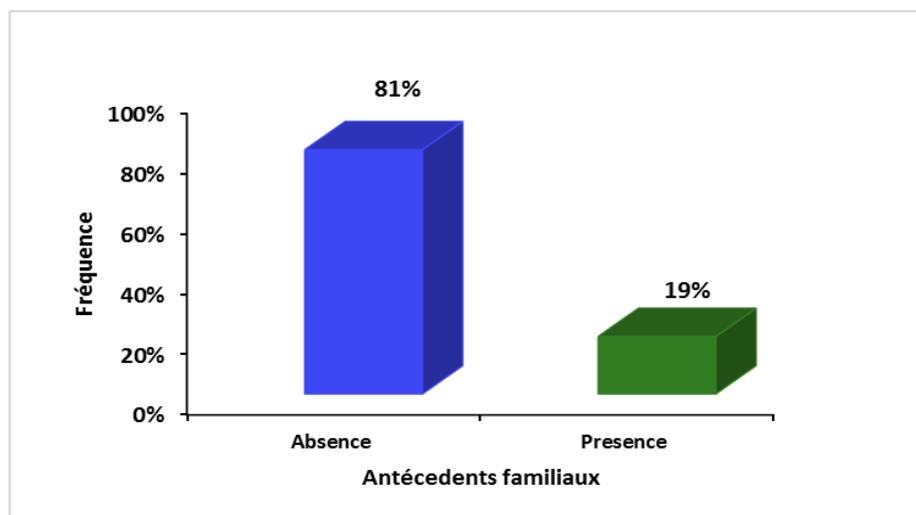
**Figure 19 :** Représentation graphique des patients atteints du cancer du poumon selon les facteurs de risque (Oncologie CLCC-DBK).

### 1.6.Répartition des patients selon les antécédents familiaux

D'après nos résultats, la présence d'un cas du cancer pulmonaire dans la famille augmente le risque de la survenue de ce cancer. Cependant, parmi les 146 cas étudiés seuls 19% des patients admis pour le cancer du poumon avaient des antécédents familiaux.

**Tableau X :** Représentation de la répartition des patients admis pour le cancer du poumon ayant un antécédent familial du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

	Effectif	Fréquence (%)
Absence	118	81%
Présence	28	19%
Total général	146	100%



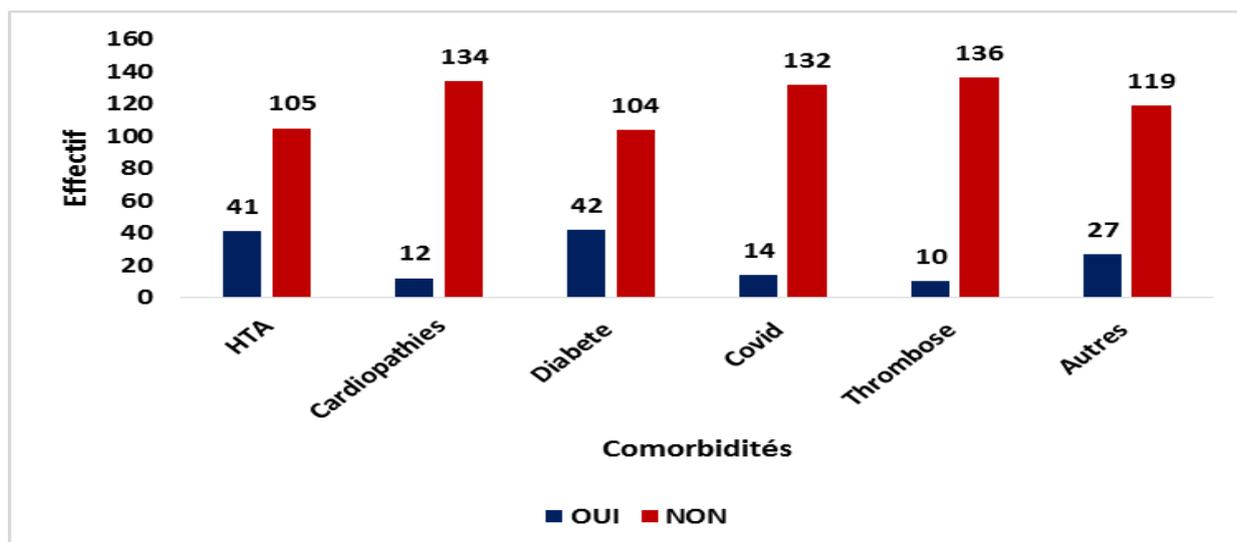
**Figure 20 :** Représentation graphique de la répartition des patients admis pour le cancer du poumon ayant un antécédent familial du cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

**1.7. Répartition des patients selon les comorbidités associées :**

Les comorbidités sont considérées comme des facteurs de risque ayant un rôle dans la sévérité du cancer du poumon. Dans notre étude, parmi les 146 patients, 105 présentaient au moins une comorbidité. Selon les résultats de notre étude, le diabète et la pression artérielle sont les comorbidités principales avec des fréquences respectivement de 29% et 28%, suivies du covid avec une fréquence de 10% et les cardiopathies viennent en troisième position avec 8% de fréquence (**tableau XI**).

**Tableau XI :** Représentation de la répartition des patients admis pour le cancer du poumon selon les comorbidités associée (Oncologie CLCC-DBK).

<b>Comorbidité</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence(%)</b>
HTA	44	30%
Cardiopathies	12	8%
Diabète	42	26%
Covid	14	10%
Thrombose	10	7%
Autres	27	18%



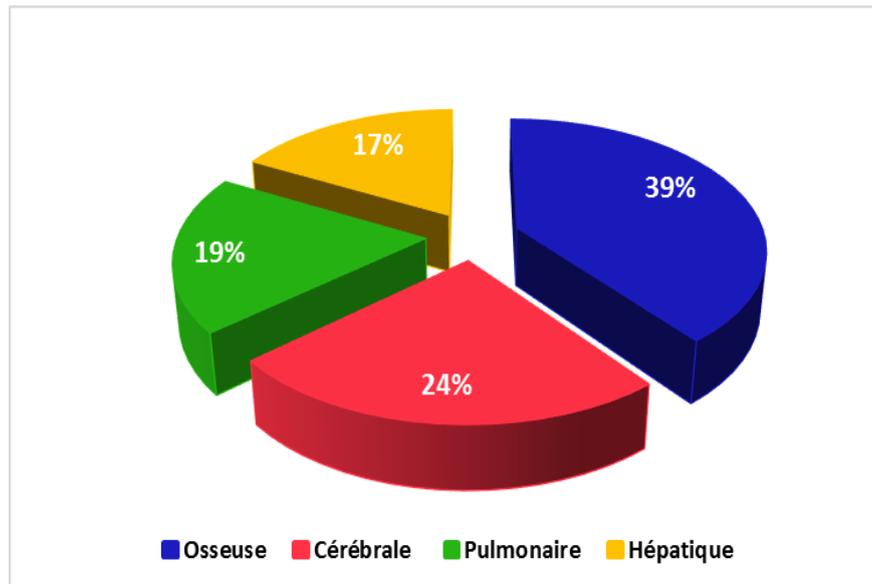
**Figure 21** : Représentation graphique de l’effectif des comorbidités associées au cancer du poumon identifié chez les patients admis pour le cancer du poumon (Oncologie CLCC-DBK).

### 1.8. Répartition des patients selon les métastases

Les métastases sont une propagation du cancer du poumon primitif vers d’autres organes suite à l’avancement du stade du cancer. Dans notre étude, les métastases ont été identifiées dans 119 patients parmi les 146 cas étudiés. Il s’agissait de métastases osseuse, cérébrale, pulmonaire et hépatique, ayant respectivement 39%, 24%, 19%, et 17 %.

**Tableau XII** : Représentation de la répartition du cancer du poumon selon les extensions métastatiques (Oncologie CLCC-DBK).

Métastases	Effectif	Fréquence(%)
Osseuse	47	39%
Cérébrale	29	24%
Pulmonaire	23	19%
Hépatique	20	17%
Total	119	100%



**Figure 22 :** Représentation graphique de la répartition du cancer du poumon selon les extensions métastatiques (Oncologie CLCC-DBK).

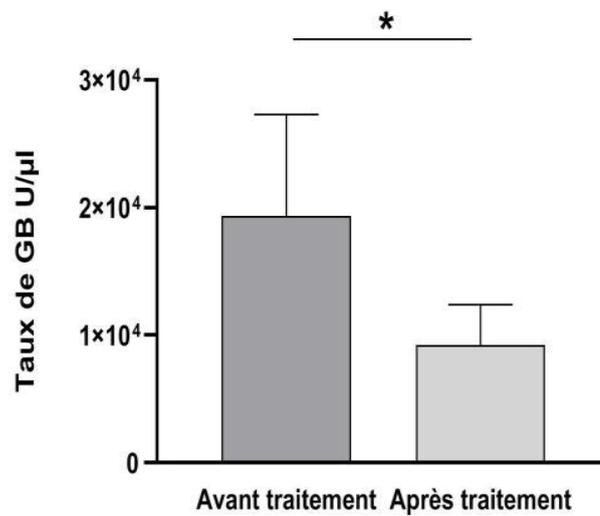
## 2. Effets du traitement anticancéreux sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez les patients atteints du cancer du poumon

### 2.1. Effets du traitement anticancéreux sur le profil hématologique :

Afin de mettre en évidence l'effet du traitement anticancéreux sur le bilan biologique, nous avons procédé à l'étude des hémogrammes "FNS" des patients admis au CLCC à DBK avant et après traitement, et ainsi nous avons pu déterminer leurs taux GB, d'HB et de PLQ.

#### 2.1.1. Effet du traitement anticancéreux sur le nombre des globules blancs

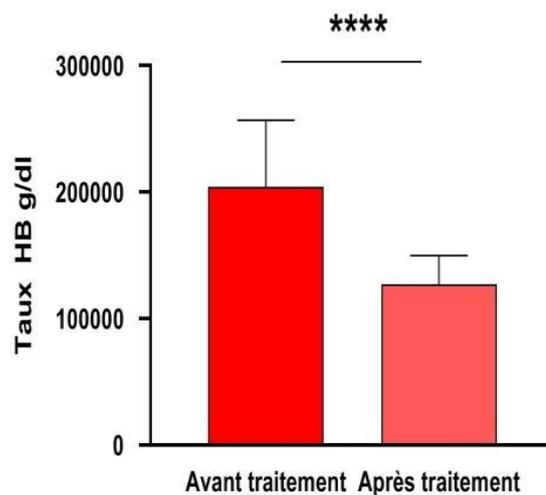
Notre analyse des dossiers nous a permis de tracer un histogramme de taux des globules blancs (GB) avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats montrent une diminution significative des globules blancs chez les patients après le traitement (**figure 23**).



**Figure 23 :** Effet de la chimiothérapie sur le nombre des GB chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du nombre de GB a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyennes dont la P value =0.0181.

### 2.1.2. Effet du traitement anticancéreux sur la teneur en hémoglobine

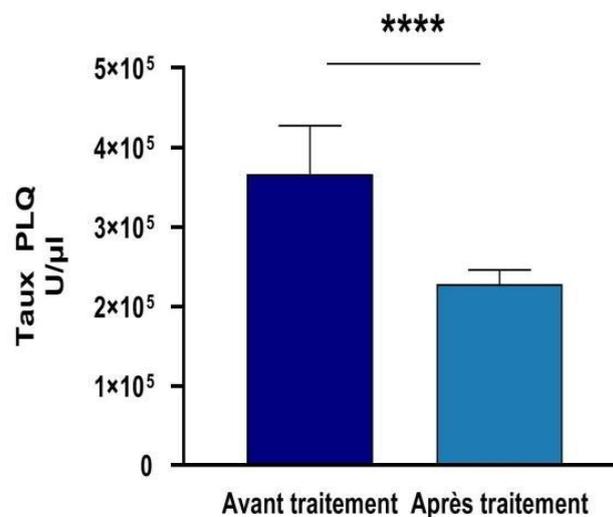
Notre analyse des dossiers nous a permis de tracer un histogramme de taux d'hémoglobine avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats montrent une diminution significative de taux d'hémoglobine (HB) chez les patients après le traitement (**figure 24**).



**Figure 24 :** Effet de la chimiothérapie sur la teneur en HB chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du taux de HB a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyenne dont la P value =0.0005.

### 2.1.3. Effet du traitement anticancéreux sur le taux des plaquettes

Notre analyse des dossiers nous ont permis de tracer un histogramme de taux de plaquettes avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats montrent une diminution significative du taux des plaquettes (PLQ) chez les patients après le traitement (**figure 25**).



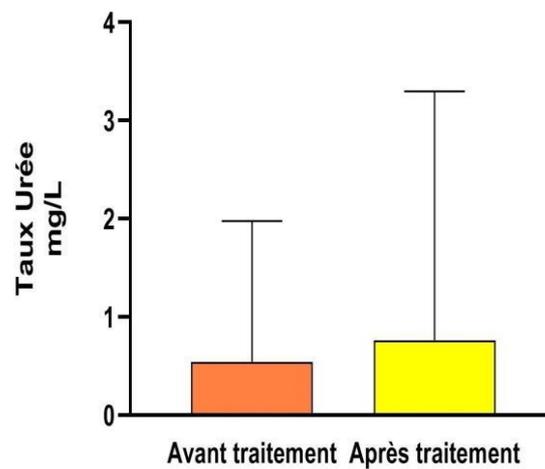
**Figure 25 :** Effet de la chimiothérapie sur le taux de plaquettes chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du taux de PLQ a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyenne dont la P value <0.0001.

### 2.2. Effet du traitement anticancéreux sur le profil biochimique

Nous nous sommes non seulement intéressées à l'étude de l'effet du traitement sur les paramètres biologiques, mais aussi sur les paramètres biochimiques. Ces derniers s'agissent de l'évaluation du taux de la créatinine et de l'urée et cela dans le but de détecter une éventuelle toxicité qui engendre une altération de la fonction rénale, des taux des enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) afin d'évaluer l'impact du traitement sur le métabolisme hépatique.

### 2.2.1. Effet du traitement anticancéreux sur l'Urée

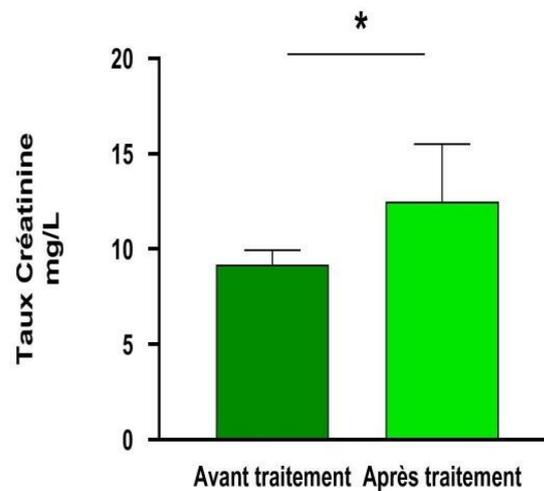
Notre analyse des dossiers nous a permis de tracer un histogramme de taux de l'urée avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats ne montrent pas de différence significative du taux de l'urée chez les patients après le traitement (P value = 0.1734) (**figure 26**).



**Figure 26** : Effet de la chimiothérapie sur le taux d'Urée chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du nombre de GB a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyennes dont la P value = 0.1734.

### 2.2.2. Effet du traitement anticancéreux sur la créatinémie

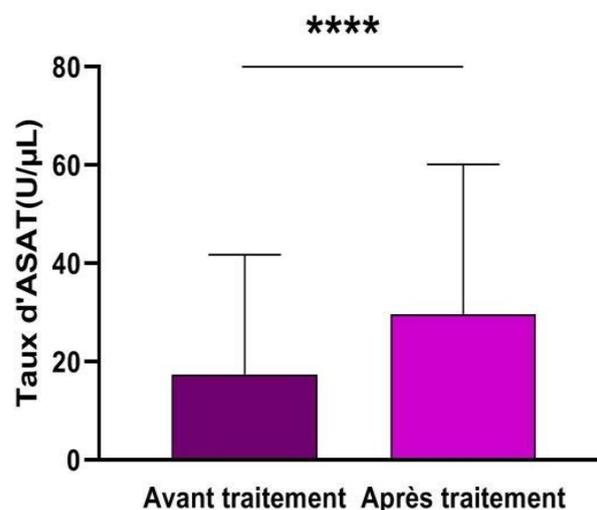
Notre analyse des dossiers nous a permis de tracer un histogramme de taux de créatinine avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats montrent une diminution significative du taux de la créatinine chez les patients après le traitement (**figure 27**).



**Figure 27 :** Effet de la chimiothérapie sur le taux de créatinine chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du taux de créatinine a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyennes dont la P value =0.0318.

**2.2.3. Effet du traitement anticancéreux sur le taux d’aspartate amino transférase**

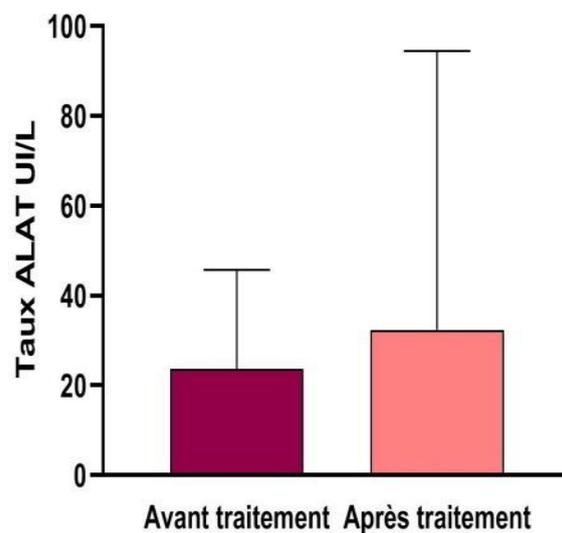
Notre analyse des dossiers nous a permis de tracer un histogramme de taux de l’enzyme hépatique aspartate amino transférase (ASAT) avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats montrent une augmentation significative du taux d’ASAT chez les patients après le traitement (**figure 28**).



**Figure 28 :** Effet de la chimiothérapie sur le taux d'ASAT chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du taux d'ASAT a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyennes dont la P value <0.0001.

**Effet du traitement anticancéreux sur le taux d'alanine aminotransférase**

Notre analyse des dossiers nous a permis de tracer un histogramme de taux de l'enzyme hépatique alanine aminotransférase (ALAT) avant et après traitement anticancéreux. Nos résultats ne montrent pas de différence significative du taux d'ALAT (P value =0.0524) chez les patients après le traitement (**figure 29**).



**Figure 29:** Effet de la chimiothérapie sur le taux d'ALAT chez les patients atteints du cancer du poumon. Une analyse du taux d'ALAT a été réalisée chez des patients atteints avant et après un traitement anticancéreux. Les résultats sont exprimés en moyenne dont la P value =0.0524.

## *Discussion*

Notre travail consiste en une étude descriptive et rétrospective sur le cancer du poumon dans laquelle plusieurs paramètres qualitatifs et quantitatifs ont été analysés. Ainsi, en plus de l'analyse des types de cancer du poumon les plus représentés dans la population d'intérêt nous avons étudié son apparition selon le sexe et la tranche d'âge. L'étude des signes cliniques les plus courants, des facteurs de risque et de comorbidités a été également réalisée. Nous nous sommes par la suite intéressées à l'effet du traitement anticancéreux sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez les patients atteints du cancer bronchique. Cette étude a été réalisée au sein du service d'oncologie du Centre de Lutte Contre le Cancer de la wilaya de Tizi-Ouzou et a porté sur une cohorte de 146 patients.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressées dans un premier temps aux types de cancer du poumon les plus courants dans la population d'intérêt. Selon nos résultats, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) était prédominant, avec l'adénocarcinome (ADK) comme sous-type le plus fréquent, suivi du carcinome épidermoïde (CE). L'ADK représentait environ 60% des cas étudiés, tandis que le CE représentait environ 24% des cas. En revanche, le carcinome à petites cellules (CBPC) était moins fréquent, avec une incidence d'environ 8% des cas (**tableau V**). Nos résultats concordent avec plusieurs études, notamment celle menée par **Karam Yahya Belmokhtar et al en 2019** dans la région orientale du Maroc. En effet, leurs résultats montrent que 12,47% ont développé un CBPC, 76,69% des cas un CBNPC, 46,48% des cas un ADK et enfin 26,69% ont développé un CE. Les mêmes fréquences ont été publiées par **Naaroura** suite à une étude menée en Tunisie.

Les signes cliniques des patients admis dans le centre de lutte contre le cancer de DBK à Tizi-Ouzou étaient dominés par la toux, les douleurs thoraciques, la dyspnée, l'asthénie et l'anorexie (**figure 16**). Nos données concordent avec celles publiées par **Barlesi et al en 2014**. D'après nos conclusions, la toux s'est révélée être un indicateur clinique prépondérant du cancer du poumon, émergeant en tête avec une prévalence remarquable de 60%. Elle est dite persistante ou chronique est provoquée principalement par le tabagisme et résulte de l'inflammation et de l'hypersécrétion qu'elle soit d'origine bronchique et/ou nasale. De nombreux facteurs dont l'exposition allergénique, pollution (**Aubier, 2000**), le tabagisme (**Thomson, 2004**) peuvent moduler l'inflammation et être à l'origine d'exacerbations. D'après l'étude épidémiologique des caractéristiques clinicopathologiques du cancer du poumon dans le sud de la Tunisie établies par **Khemakhem et al en 2023**, la toux figure parmi les symptômes les plus fréquents avec une fréquence de 32% d'où la

cohérence avec notre propre étude. Les douleurs thoraciques présentaient par 52% des cas étudiés. D'après **Katarzyna en 2018**, elles peuvent être associées à la présence d'une tumeur, à des changements métastatiques dans le processus inflammatoire ou à une embolie pulmonaire dans la zone touchée par le cancer. Dans l'étude épidémiologique du cancer au Maroc oriental, ce signe clinique figurait parmi les plus fréquents avec une prévalence de 45,39%. La dyspnée était parmi les signes cliniques les plus identifiés lors du diagnostic des patients atteints du cancer du poumon classée en troisième position. En effet, 46% des cas souffrent de ce symptôme. Nos résultats sont proches de l'étude menée par **Karam Yahya Belmokhtar et al en 2019** au Maroc oriental où la fréquence de la dyspnée est de 30,89%. Ce symptôme peut être révélateur de la maladie ou s'aggraver jusqu'à être le symptôme principal de la fin de vie (**Bonnichonet al., 2008**). L'asthénie est également un symptôme fréquent chez 45% de nos patients. Une explication possible de l'asthénie a été décrite dans l'article de **Michel Pavic** intitulé « Prise en charge de l'asthénie associée au cancer ». En effet ce symptôme n'est que le résultat de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF) par les tumeurs. De plus, la chimiothérapie ou la radiothérapie peuvent entraîner la libération de métabolites cellulaires suite à la lyse cellulaire, ce qui peut provoquer de la fatigue par les mêmes mécanismes. Une étude observationnelle portant sur 40 patientes atteintes d'un cancer du sein, dont 20 présentaient de l'asthénie et 20 n'en présentaient pas, a révélé une augmentation significative des taux de cytokines pro-inflammatoires, y compris des antagonistes des récepteurs de l'IL-1, des récepteurs solubles de type II du TNF et de la néoptérine (**Michel Pavicet al., 2007**). Nos résultats sont comparables à l'étude menée par **Flesch et al., en 2016**, où la fréquence d'anorexie chez les patients atteints du cancer du poumon était élevée (77,5%). Cette prévalence élevée d'anorexie chez les patients cancéreux est cohérente avec les données existantes dans la littérature, qui indiquent une variation de la prévalence de l'anorexie allant de 0% à plus de 70% selon le type de tumeur. Dans les cancers de l'estomac, de l'ovaire et du poumon, la prévalence de l'anorexie et de l'hypophagie dépasse même 50%. Il est important de noter que cette anorexie est liée à plusieurs facteurs, notamment la tumeur elle-même (sécrétion de facteurs anorexiant, localisation), les traitements administrés et la dénutrition (syndrome anorexie-cachexie), avec l'implication de divers médiateurs tels que le TNF, l'IL-1, les neuropeptides et les hormones (**Pascal, 2012**). Selon **Meert (2014)**, d'autres symptômes tels que l'hémoptysie (25% de prévalence), la fièvre (8% de prévalence) et les vomissements (18% de prévalence) ont également été identifiés comme des signes cliniques associés au cancer du poumon.

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. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 67,41 ans. Selon notre étude, les sujets de moins de 45 ans présentent une fréquence très faible de cancer du poumon (3%), tandis que ceux âgés de 46 à 60 ans ont une fréquence moyenne (16%), et ceux de plus de 60 ans représentent la fréquence la plus élevée. La tranche d'âge la plus touchée est celle des patients dont l'âge est compris entre 61 et 75 ans, représentant 62 % des cas (**tableau VII**). Les statistiques canadiennes réalisées par **Tanya Navaneelan et Teresa Janz** indiquent que le cancer du poumon est le plus fréquent chez les personnes de 50 ans et plus. En 2007, 95,5% des nouveaux cas ont été diagnostiqués chez des individus de ce groupe d'âge. La tranche d'âge la plus touchée pour le diagnostic est celle de 75 ans et plus. L'âge est un facteur associé à un risque accru de cancer du poumon, tant chez les hommes que chez les femmes, mais le risque augmente plus rapidement chez les hommes. Bien que les hommes soient généralement plus susceptibles d'être atteints du cancer du poumon, les statistiques indiquent qu'avant l'âge de 55 ans, le taux de diagnostic est en fait plus élevé chez les femmes. Cependant, vers l'âge de 55 ans, les hommes commencent à être plus nombreux que les femmes parmi les personnes atteintes de cancer du poumon, et cette tendance se poursuit chez les groupes d'âge plus avancés.

Selon nos résultats, la fréquence du cancer du poumon chez les hommes est très élevée (85%) (**figure 18**) cela est dû à la prédominance du principale facteur de risque ; le tabac seul ou associé à l'alcool chez le sujet masculin. Son incidence chez les femmes n'est pas négligeable, un pourcentage assez important a été identifié chez ce sujet (15%) suite à l'augmentation du tabagisme féminin (**Coleman et al., 1993 ; Janssen, 2001**), ainsi que la mutation génétique principalement EGFR décrite par **Petit et al., 2023** en plus des facteurs environnementaux. Les résultats que nous avons mentionnés concordent à ceux de l'étude menée par **Karam Yahya Belmokhtar et al., en 2019**. Cette étude a également révélé que sur la période de 2005 à 2014, 738 patients atteints d'un cancer du poumon ont été enregistrés au CRO, avec une prédominance chez les hommes (671 hommes, soit 91%, et 67 femmes, soit 9%). Les données sur l'incidence du cancer broncho-pulmonaire en France en 2012 sont également similaires, avec une estimation de 39 495 cas, dont 71% chez les hommes.

Le classement du cancer du poumon au 4<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents en France après le cancer colorectal est également cohérent avec cette étude. Chez les hommes, le cancer du poumon était le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer de la prostate, avec 28 211 cas de cancer du poumon par rapport à plus de 56 000 cas de cancer de la prostate, représentant ainsi 14,1% des nouveaux cas de cancer chez les hommes. Chez les femmes, le cancer du poumon était le troisième cancer le plus fréquent après les cancers du sein et colorectal, avec 11 284 cas en 2012. Cela représente environ 7,3% des nouveaux cas de cancer 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**).

Notre étude approfondie sur les facteurs de risque majeurs associés au cancer du poumon a mis en évidence une prédominance incontestable du tabagisme en tant que facteur de risque prévalent. Nos résultats révèlent que le tabac a été identifié comme un facteur de risque dans 85% des cas étudiés (**figure 19**), démontrant de manière significative que les fumeurs de cigarettes présentent un risque accru de développer un cancer du poumon par rapport aux non-fumeurs. Ces résultats sont similaires aux multiples études à échelle mondiale, au Liban (**Aoun et al., 2013**), au Maroc Oriental (**Belmokhtar, et al., 2019**) et dans les publications de l'organisation mondiale de la santé sur l'évaluation des risques cancérigènes pour l'homme. De nombreuses études expliquent le rôle des produits chimiques cancérigènes du tabac dans l'initiation et la croissance des tumeurs tel que l'étude de (**Hung et al., 2008**) avec ceux de l'étude menée par **Karam Yahya Belmokhtar et al., en 2019** où les hommes fumeurs présentaient 95.01% des cas. Le tabac est reconnu comme le principal facteur de risque associé au cancer du poumon depuis plus d'un demi-siècle (**Thiberville, 2003**) cela est dû à sa composition. Cependant, la fumée de cigarette contient plus de 4 000 composés, dont de nombreux sont toxiques ou cancérigènes pour l'homme. Lorsque la feuille de tabac est séchée et brûlée, la nicotine présente dans celle-ci réagit avec les nitrates ou les nitrites pour former des nitrosamines spécifiques au tabac, telles que la NNK (4-méthylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone) et la NNN (N'-nitrosornicotine). Ces nitrosamines sont considérées comme cancérigènes et sont fortement associées au cancer du poumon. La NNK est particulièrement préoccupante car elle présente une forte spécificité pour les tissus pulmonaires. Elle doit subir une transformation enzymatique pour devenir pleinement cancérigène et causer des dommages à l'ADN. Peu importe la voie d'administration de la nicotine (inhalée ou à travers la muqueuse buccale), la NNK se retrouve toujours au niveau des poumons.

La fumée de cigarette provoque une irritation et une obstruction des voies respiratoires, ce qui entraîne une diminution de la fonction pulmonaire. Elle endommage également les tissus pulmonaires en induisant une inflammation des voies respiratoires. Cela est principalement dû à l'augmentation de la synthèse et de la libération de médiateurs inflammatoires, à la production de cytokines pro-inflammatoires, à la modulation des molécules d'adhésion et à la perturbation du processus immunorégulateur. De plus, la fumée de cigarette a des effets néfastes sur le système immunitaire, entraînant une altération de la réponse immunitaire dans les voies respiratoires. Elle affecte également le système nerveux central, ce qui peut perturber la régulation des processus inflammatoires dans les poumons (**Brunnemann et al., 1991**).

Il cependant à noter que les résultats publiés récemment par **Petitjean** montrent qu'environ 20% des ADK ne sont pas liés au tabagisme et peuvent être associés à des mutations activatrices du gène *EGFR*. Ces dernières sont plus fréquentes chez les femmes et les non-fumeurs (**Petitjean et al., 2023**). Le CE du poumon est, quant à lui, directement associé au tabagisme, qui est le principal facteur de risque pour le développement de ce type spécifique de cancer du poumon (**Jean, 2016**).

La consommation d'alcool est un élément qui probablement augmente le risque de développer un cancer bronchique, constaté chez 12% de nos patients. Le Centre international de recherche sur le cancer a classifié l'éthanol, présent dans les boissons alcoolisées, comme un carcinogène avéré pour l'homme en 2012. Cependant, il est complexe d'établir directement un lien entre l'alcool et le cancer du poumon, en raison de la corrélation souvent présente avec la dépendance au tabac. Les recherches indiquent que la relation causale entre la consommation de tabac et le cancer du poumon rend difficile l'étude de l'effet propre de l'alcool. Des études menées par **ZangetWynder** ont également montré qu'une consommation quotidienne d'alcool multipliait le risque de cancer du poumon par 2,4, mais la prise en compte du statut tabagique atténuait ce risque. Il est donc essentiel de prendre en considération divers facteurs, y compris le tabagisme, lors de l'évaluation de l'impact spécifique de l'alcool sur le développement du cancer du poumon (**Arversa, 2018**).

Les antécédents familiaux est un facteur de risque du cancer du poumon, 19% de nos patients présentait un cas du cancer dans leurs familles cela est dû aux facteurs génétiques puisque le cancer est une composante génétique avec les présences de remaniements chromosomiques (polysomie, translocation...), d'anomalies génétiques comme des mutations

(variation de la séquence d'un gène) (**figure 20**). Ces mutations peuvent être acquises (somatiques) ou constitutionnelles (germinales). On considère généralement que 5 à 10 % des cancers se développent dans un contexte de prédispositions héréditaires et des formes familiales ont été publiées pour la plupart des localisations (**Bylicki et al., 2017**). D'après une étude réalisée en 2004 par **Steinn**, et d'autres chercheurs en Islande, il a été démontré qu'il existe un lien familial significatif dans le cancer du poumon, suggérant une prédisposition génétique à cette maladie (**Aoun et al., 2013**). Une étude turque a également montré que la présence de différents types de cancer dans l'histoire familiale augmentait le risque de cancer du poumon. De plus, une étude américaine a révélé un risque accru de cancer du poumon chez les non-fumeurs ayant des antécédents familiaux positifs de différents types de cancer. Des facteurs tels que les antécédents personnels de maladie respiratoire et les antécédents familiaux de maladie respiratoire et de cancer du poumon ont également été associés à un risque plus élevé de cancer du poumon (**Molina et al., 2008**). Des études génétiques récentes ont identifié un marqueur sur le chromosome 15 associé au cancer du poumon, augmentant le risque pour les personnes ayant une ou deux copies de ce marqueur. Une étude cas-témoins menée sur la population du cancer du poumon chez des non-fumeurs dans l'État de New York a révélé que les cas étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de cancer, y compris des antécédents paternels de cancer, des antécédents maternels de cancer du sein, des antécédents de cancer chez les frères et sœurs. Cette étude a soutenu l'hypothèse d'une susceptibilité génétique à divers cancers au sein des familles atteintes de cancer du poumon chez les non-fumeurs (**Mayne, 1999**).

Les patients atteints de cancer du poumon ont souvent plusieurs comorbidités 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 comorbidités les plus fréquentes avec une prévalence de 30% (**tableau XI**). Nos résultats sont similaires à ceux publiés par **Paul Duvillier** dans son article récent « Hypertension artérielle et cancer : les liaisons dangereuses » où il démontre que l'HTA est la comorbidité la plus fréquente, avec une prévalence élevée de 38 %. Certains traitements du cancer du poumon, tels que la chimiothérapie et les thérapies ciblées, peuvent affecter la pression artérielle. Les patients atteints d'HTA préexistante peuvent être plus sensibles aux effets indésirables cardiovasculaires de ces traitements, ce qui peut entraîner des complications supplémentaires et augmenter la morbidité. Les maladies cardiovasculaires deviennent la principale cause de mortalité chez ces patients, après la récurrence de cancer (**Paul, 2022**).

La chronicité de l'HTA peut entraîner une hypertrophie du muscle cardiaque et une altération de la fonction cardiaque. Cela peut augmenter la charge de travail du cœur et exercer une pression supplémentaire sur les poumons, qui peuvent déjà être affectés par le cancer du poumon. Cette altération de la fonction cardiaque et pulmonaire peut aggraver les symptômes respiratoires, tels que l'essoufflement, et augmenter la morbidité chez les patients atteints de cancer du poumon. L'angiogenèse, en particulier les facteurs angiogéniques tels que le VEGF, constitue le principal mécanisme impliqué dans le lien entre l'hypertension artérielle (HTA) et le cancer. Le VEGF joue un rôle central en permettant aux tumeurs cancéreuses d'induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, favorisant ainsi la croissance et la dissémination tumorale. De plus, l'angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur, stimule également la production de VEGF, expliquant ainsi le lien entre l'HTA et le cancer (**Ederhy *et al.*, 2018**).

En plus de l'HTA, le diabète représentait 26% des cas de notre étude. La coexistence de diabète et de cancer du poumon peut avoir des implications importantes pour la prise en charge médicale et les résultats cliniques des patients. Des études menées sur la relation entre le diabète et le cancer montrent que la surmortalité des patients diabétiques par tumeurs malignes est de 21 % pour les hommes et 26 % pour les femmes avec une augmentation du risque relatif de certains types de cancer chez le patient diabétique, et que les traitements anticancéreux ont un risque d'effet diabétogène. En effet, les patients atteints de diabète ont tendance à présenter un risque plus élevé de complications médicales, y compris les complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques. L'association entre ces complications et le cancer bronchique peut aggraver la morbidité globale et influencer le pronostic (**Goislard, 2018 ; Habak *et al.*, 2022**).

Nous avons également identifié certaines comorbidités associées au cancer du poumon, bien que leur fréquence soit faible. Cependant, elles peuvent aggraver la sévérité du cancer bronchique. Parmi ces comorbidités, on retrouve les cardiopathies, les infections à COVID-19 et la thrombose, avec des fréquences respectives de 8%, 10% et 7%. Il est courant de constater une association entre les cancers du poumon et les cardiopathies en tant que comorbidité. Les mécanismes moléculaires et physiopathologiques impliqués dans le développement des cancers et des maladies cardiovasculaires présentent des similarités. Certains médicaments prescrits pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, tels que les statines et l'aspirine, peuvent également avoir des effets sur la carcinogenèse. Récemment, le canakinumab, un inhibiteur de l'interleukine-1b, une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'athérosclérose, a démontré son impact positif sur la réduction des événements cardiovasculaires, et de manière surprenante, sur l'incidence des cancers du poumon (**Ederhy**

*et al., 2018).*

La thrombose est une comorbidité associée au cancer du poumon. Il existe une association étroite entre le cancer du poumon et le risque de développer une thrombose, notamment une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP). Plusieurs facteurs contribuent à cette association. Premièrement, les cellules tumorales elles-mêmes peuvent activer la coagulation sanguine, entraînant une augmentation de la formation de caillots. Deuxièmement, les traitements anticancéreux, tels que la chimiothérapie, peuvent également perturber l'équilibre de la coagulation, favorisant ainsi la formation de thrombus. La présence d'une thrombose chez les patients atteints de cancer du poumon peut avoir des conséquences graves. Elle peut entraîner une diminution de la circulation sanguine dans les vaisseaux, notamment dans les poumons, ce qui peut causer des complications respiratoires sévères. De plus, la présence d'une thrombose peut compliquer le traitement du cancer du poumon en limitant l'efficacité des traitements ou en augmentant le risque de complications lors des interventions chirurgicales. Il est important de dépister et de traiter rapidement la thrombose chez les patients atteints de cancer du poumon afin de prévenir **(Bonhomme, 2017).**

En ce qui concerne notre évaluation finale de la progression tumorale, nous avons accordé une attention particulière au statut métastatique, qui fait référence à la dissémination des cellules cancéreuses à partir du site d'origine vers d'autres régions du corps. Nous avons constaté que les métastases osseuses étaient prédominantes, représentant 39% des cas, suivies des métastases cérébrales à 24%. Nous avons également identifié des localisations secondaires au niveau des poumons (19%) et du foie (17%) **(figure 22)**. Les manuels de l'Organisation mondiale de la santé, qui sont considérés comme des références en matière de pathologie et de génétique des tumeurs, fournissent peu de données précises sur les métastases. Dans son étude sur les métastases osseuses provenant de différents types de cancers primaires, **Mundy** souligna "il n'existe pas de chiffres fiables sur la prévalence des personnes atteintes de métastases osseuses, mais des estimations peuvent être faites. **(Riihimäkia et al., 2014)** Selon les résultats de cet article, les localisations métastatiques les plus fréquemment citées étaient le système nerveux, concernant 39% des 9830 patients, suivies des os avec 34% des cas. Ensuite, le foie était mentionné dans 20% des cas, suivi du système respiratoire avec 18% et de la glande surrénale avec 8%. Cependant, ces résultats diffèrent de nos propres observations. Les métastases osseuses sont fréquentes dans le cancer du poumon, avec un risque de survenue compris entre 20 et 40% **(Roche, 2014)**. Le cancer du poumon est la troisième forme de cancer qui se propage le plus souvent aux os **(Chiara et al., 2014; Coleman, 2001)**. Les métastases osseuses se manifestent généralement par des douleurs chez 80% des patients, en raison de la

résorption osseuse par les ostéoclastes (**Kosteva et Langer, 2008**).

Dans le cancer du poumon, les cellules tumorales surexprimant souvent le récepteur CXCR4, qui se lie au ligand CXCL12 sécrété par les cellules stromales présentes dans les poumons, les os et le foie. Cette interaction joue un rôle dans la migration et la colonisation des cellules tumorales vers ces sites spécifiques, favorisant ainsi la formation de métastases (**Jean et Eric, 2015**). Les cellules tumorales du cancer du poumon qui se propagent vers les os établissent une relation complexe avec le tissu osseux. Elles envahissent les os en utilisant les voies sanguines ou lymphatiques, et interagissent avec les cellules osseuses telles que les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les ostéoclastes sont stimulés par les cellules tumorales, ce qui entraîne une résorption excessive de l'os. Les cellules tumorales sécrètent également des substances qui influencent l'activité des cellules osseuses et favorisent la croissance tumorale, tandis que les os produisent des facteurs de croissance qui stimulent la croissance et la survie des cellules tumorales. Cette interaction complexe entre les cellules tumorales et les os joue un rôle essentiel dans la formation et la progression des métastases osseuses dans le cancer du poumon (**Goldwasser, 2013**). Les métastases cérébrales se forment lorsque les cellules tumorales traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour pénétrer dans le cerveau. Ce processus implique divers mécanismes moléculaires qui facilitent la transmigration à travers la BHE, notamment des protéines telles que la cathepsine S, Cox2, HB-EGF et la sialyltransférase ST6. Une fois dans le cerveau, les cellules tumorales interagissent avec un environnement riche en cytokines et facteurs de croissance, principalement produits par les astrocytes. Ces substances sont détournées par les cellules tumorales pour favoriser leur survie et leur croissance (**Florence et al., 2018**). Les métastases hépatiques ont été beaucoup moins étudiées et les mécanismes moléculaires conduisant à leur formation sont encore peu élucidés.

L'extravasation des cellules tumorales au niveau du foie est facilitée par l'endothélium fenêtré et l'absence de membrane basale organisée sur la paroi de ses vaisseaux sanguins. Comme pour les métastases pulmonaires et cérébrales, les cellules tumorales à fort tropisme hépatique libèrent des exosomes qui vont favoriser la colonisation métastatique au niveau du foie. (**Florence et al., 2018**).

Nos résultats mettent en évidence une fréquence relativement plus faible des métastases pulmonaires par rapport aux métastases osseuses, ce qui peut sembler contre-intuitif étant donné que le poumon est l'organe le plus proche de la tumeur primitive. Cependant, il est important de souligner que la survenue de métastases ne repose pas uniquement sur la proximité géographique de l'organe atteint. Effectivement, les cellules tumorales du cancer du poumon ont tendance à se propager principalement par le système lymphatique, utilisant les vaisseaux lymphatiques péribronchiques intrapulmonaires pour se déplacer vers le médiastin et les confluents veineux cervicaux. Cela limite la probabilité de métastases pulmonaires, car les cellules tumorales ont déjà migré vers d'autres régions avant d'atteindre les poumons (**Jacque, 2013**). La fréquence des métastases dépend également du type de cancer du poumon, du stade de la maladie et d'autres facteurs individuels propres à chaque patient.

La seconde partie de notre étude a concerné les effets de la chimiothérapie anticancéreuse sur les paramètres hématologiques (taux de globules blancs, d'hémoglobine et de plaquettes) et biochimiques (taux d'urée, créatinine, ASAT et ALAT) des patients souffrant d'un cancer du poumon.

L'analyse de l'évolution de l'hémogramme chez nos patients atteints de cancer bronchique a révélé une diminution significative des GB (**figure 23**). 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)**, qui a également constaté une diminution du nombre de GB induite par certains médicaments utilisés en chimiothérapie.

Nos résultats ont montré notamment une diminution significative du taux d'hémoglobine (Hb) (**figure 24**), ce qui indique la présence d'une anémie. Cette complication hématologique est fréquente chez les patients atteints de cancer bronchique. L'anémie peut avoir une étiologie multifactorielle, incluant la toxicité médullaire liée au traitement (chimiothérapie, radiothérapie), 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 de 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 bronchique 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**).

Par ailleurs, nos résultats ont également montré une diminution très significative du nombre de plaquettes (thrombopénie) (**figure 25**), cette diminution a été démontrée dans l'étude récente menée par **Khezami et al., 2023**. **Belkhir (2022)** a également constaté une toxicité similaire de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique, avec une incidence de thrombopénie de 3,8%. Et ainsi que **Bahri et Rabhi (2018)** et **Marchal et al., 2005** ont démontré que les agents de chimiothérapie sont des substances très anémiantes.

La chimiothérapie anticancéreuse, qui vise à inhiber la croissance tumorale en induisant l'apoptose, peut entraîner une toxicité envers les cellules à renouvellement rapide. Cette toxicité hématologique est fréquente et commune à toutes les molécules de chimiothérapie, avec peu de variations (**Ndounga et al., 2022**). Il s'agit principalement de cellules souches hématopoïétiques en cours de différenciation, dont la conséquence est la diminution de l'activité de la moelle osseuse et une réduction de la production de différentes lignées cellulaires (**Ferdi, 2018**) d'où l'effet myélosuppresseur (**Chloé et al., 2016**) dont les manifestations sont les maladies citées en de dessus (leucopénie, anémie et thrombopénie)

En effet, cette myélosuppression est due à l'interaction des molécules chimiques utilisées qui sont des agents alkylants avec l'ADN et induit la formation d'adduits. Ces interactions varient selon les molécules et les bases de l'ADN. Par exemple, le cisplatine a une forte affinité pour les bases guanines, ce qui entraîne la formation de ponts inter- ou intra brins. Cela compromet la réplication et la transcription de l'ADN, conduisant à la mort cellulaire.

Il convient de souligner que cet effet n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses, mais peut également affecter les cellules saines (**Chloé et al., 2016**).

Dans cette étude, nous avons évalué les effets biochimiques de la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon. Nous avons mesuré les niveaux d'urée, de créatinine et les enzymes hépatiques ASAT et ALAT pour examiner toute éventuelle toxicité rénale ou hépatique.

Nos résultats montrent l'absence de différence significative lors de la mesure du taux de l'urée (**figure 26**). Cela indique que la chimiothérapie n'a pas entraîné de variation importante des niveaux d'urée chez les patients étudiés. En effet, L'urée est un déchet azoté provenant de la dégradation des protéines par le foie, filtrée par les reins et éliminée dans les urines. L'urée étant éliminée uniquement par filtration rénale, la mesure de sa clairance permet d'évaluer la vitesse de filtration des reins.

Cependant, nous avons observé une augmentation significative des niveaux de créatinine ( $P$  value = 0,0318) (**figure 27**) après les traitements. Cela suggère une possibilité d'atteinte rénale associée à la chimiothérapie chez nos patients. La créatinine est issue de la dégradation de la créatine, elle-même synthétisée par le foie et stockée dans les muscles où elle joue un rôle important dans la production d'énergie. L'utilisation de créatine par les muscles produit des déchets, le plus notable étant la créatinine. Celle-ci est transportée par le sang, filtrée par les reins et éliminée dans les urines. Ainsi, comparer le niveau de créatinine dans le sang à la quantité de créatinine évacuée par les urines permet d'évaluer l'activité des reins.

Les médicaments utilisés pour le traitement du cancer du poumon sont connus pour leur néphrotoxicité (**Hélène, 2015**). Cette dernière peut être le résultat de modifications hémodynamiques, d'atteintes parenchymateuses et/ou d'obstruction des voies excrétrices. De plus, les anomalies rénales mineures de type altérations fonctionnelles tubulaires (anomalies acido basiques et électrolytiques), anomalies du sédiment urinaire (hématurie), habituellement associées aux thérapeutiques anticancéreuses, sont souvent sous-estimées (**Vincent et al., 2006**).

Une étude rétrospective a examiné la progression de la fonction rénale chez 289 patients atteints d'un cancer du bassin pyélocaliciel (CBP) traités par chimiothérapie. Les résultats ont montré qu'une altération de la fonction rénale était présente chez 23 % des patients, en moyenne 83 jours après le diagnostic initial (**Toffarta et al., 2014**).

L'implication du foie dans la biotransformation des médicaments peut entraîner une atteinte hépatique toxique. Les enzymes hépatiques, notamment l'ALAT et l'ASAT, sont libérées dans la circulation sanguine par les hépatocytes en cas de lésions ou de nécroses hépatocellulaires. Nos résultats ont montré une augmentation significative de la concentration sérique des transaminases (**figure 28**) et une absence de différence significative dans les taux des transférases (**figure 29**). Ces résultats suggèrent la possibilité d'une atteinte hépatique suite au traitement par chimiothérapie. En tant qu'organe de détoxification, le foie est le premier organe qui rencontre tous les matériaux absorbés par le tractus gastro-intestinal. Il a été démontré qu'il réagissait aux insultes toxicologiques de plusieurs façons. Plusieurs rapports scientifiques réalisés sur des rats ont montré que les anticancéreux peuvent induire une destruction du foie par élévation des taux sanguin de transaminases (**Walaa et al., 2014**).

## *Conclusion*

Le cancer du poumon reste une maladie qui pose un réel problème de santé publique. En effet, avec une prévalence qui ne cesse d'augmenter et son diagnostic difficile, la prise en charge de cette maladie reste complexe.

Les résultats de notre étude ont permis d'identifier certaines caractéristiques prédominantes chez les patients atteints de cancer du poumon. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent avec la toux comme symptôme le plus couramment observé.

Notre étude a clairement établi que le sexe masculin est plus atteint que le sexe féminin et que le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer du poumon. Cependant, il est à souligner que d'autres facteurs notamment génétiques peuvent contribuer au développement de cette maladie notamment chez les individus non-fumeurs.

Dans ce type de cancers, la présence de métastases est souvent notée avec une atteinte d'autres organes tels que les os, le cerveau, le foie et le poumon. Ceci indique une manifestation une sévérité de la maladie.

En ce qui concerne les traitements anticancéreux, nos résultats montrent qu'ils entraînent des variations hématologiques telles qu'une diminution de l'hémoglobine, des plaquettes et des globules blancs. Ces changements hématologiques se manifestent par une anémie, une thrombopénie et une leucopénie sévère. De plus, nos données mettent également en évidence des altérations des fonctions rénale et hépatique, caractérisées par une augmentation des taux de créatinine et des transaminases.

Dans l'ensemble, les données issues de notre étude permettent d'établir un profil de personnes à risque présentant une susceptibilité accrue de développer un cancer du poumon et d'en augmenter la gravité. Les individus de sexe masculin âgés de plus de 60 ans ayant consommé du tabac et souffrant d'HTA et/ou de diabète sont particulièrement susceptibles de développer un cancer du poumon.

Il est ainsi essentiel de sensibiliser sur ces facteurs de risque et d'adopter des mesures préventives adéquates pour réduire l'incidence du cancer du poumon. En outre, des efforts de recherche et d'innovation continue sont nécessaires pour développer de nouvelles approches de dépistage précoce, de traitements plus efficaces et de meilleures stratégies de gestion des effets secondaires des traitements anticancéreux. En combinant la prévention, le dépistage et les soins adaptés, nous pourrions améliorer les perspectives et la qualité de vie des personnes touchées par cette maladie.

## *Annexes*

**Annexe I : Fiche d'enquête de renseignement des patients.**

**Age :**

**Sexe :** Masculin  Féminin

**Comorbidité**

Cardiopathie/HTA      Oui       Non

Diabète      Oui       Non

Thrombose      Oui       Non

Autres      Oui       Non

**Signes respiratoire :**

Toux      Oui       Non

Dyspnée      Oui       Non

**Signes digestifs :**

Diarrhée      Oui       Non

Vomissement      Oui       Non

**Facteur de risque :**

Tabac      Oui       Non

Alcool      Oui       Non

Chique      Oui       Non

Autres      Oui       Non

**Bilan biologique :**

FNS      Oui       Non

Bilan hépatique      Oui       Non

Bilan rénal      Oui       Non

Autres      Oui       Non

*Références bibliographiques*

1. Adam.D, Perotin.J, Lebargy.F,Birembaut.P, Deslée. G, Coraux, 2013. Régénération de l'épithélium des voies aériennes
2. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR,2019. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine*,41:711-716.
3. Alain R, Sylvie T. 2009. Anatomie et physiologie, Paris. Elsevier Masson. 318p, p189-196
4. Alan S, James L, 2006. Histologie humaine. (3) :181-199.
5. Antomie.D, Srour.I, Mornex.F.2015. Lung cancer: Stereotactic body radiation therapy and surgery. *Cancer/Radiothérapie* ; 19 : 371-376.
6. Antoni S et al,2017.Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends*Eur Urol*.
7. 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.
8. 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.
9. Barnes EA, Bruera E,2002. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*;12:424-8.
10. Bell DW, Lynch TJ ,Haserlat SM, et al ,2005.Epidermal growthfactorreceptor mutations and gene amplification in non-small-celllung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinibtrials.*JClinOncol*;23:8081—92.
11. Belmokhtar, K. Y, Tajir, M., Boulouiz, R., Bennani, A., Brahmi, S. A., Alloubi, I., &Mezouar, L. 2019. Cancer du poumon au Maroc Oriental: où en sommes-nous?. *The Pan AfricanMedical Journal*, 34.
12. Billeter,R.et Muro,J.R,2002..Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer.[épidémiologie, étiologie et prévention du cancer du poumon].*Clin.Chest Med*, 23, 1-25.
13. Bizieux-Thaminy.AHureaux .J ,Urban T,2004. Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement P 9.
14. Brambilla E, Gouyer V,Gazzieri S ,Bollon I, Brambilla C, 1996.Mécanismes de la carcinogenèse bronchique. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie*, P12.
15. Brouri M *et al* , 2018 .Facteurs de risque cardio-vasculaires en Algérie. Une analyse du sous-groupe de l'étude « Africa/Middle East CardiovascularEpidemiological »*Ann CardiolAngeiol (Paris)*.
16. Brunnemann, K. D., M. V. Djordjevic, R. Feng, and D. Hoffmann? 1991. Analysis and

- pyrolysis of some N-nitrosamino acids in tobacco and tobacco smoke. IARC Sci Publ 477-481.
17. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al, 2010. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 11:521—9.
  18. Chan T, Zhang J, Leung AY, Kwong YL, Khong PL, 2011. Whole-body diffusion-weighted imaging: the added value to whole-body MRI at initial diagnosis of lymphoma. *Am J Roentgenol*, 197:W384—91.
  19. Chassagnon G, et al. 2016. Imagerie par tomographie par densitométrie du cancer bronchique non à petites cellules. *Cancer Radiother* ; 2,3.
  20. Clément-Duchêne C, Guillemin F, Paris C, Régent D, Martinet Y, 2010. Protocols for lung cancer screening : Limitations, and consequences. *Rev Mal Respir* 27:314-328.
  21. Clément-Duchêne C, Guillemin F, Paris C, Régent D, Martinet Y, 2010. Protocols for lung cancer screening : Limitations, and consequences. *Rev Mal Respir* 27:314-328.
  22. ClinOncol.J, Blair A, Freeman LB, 2006. Lung cancer among nonsmokers. *Epidemiology*, 17 : 601-3.
  23. Corder R, 2003. Hemoptysis. *Emerg Med Clin North Am* ; 21:421-35.
  24. Cowppli-Bony A. *et al*, 2019. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence *Bull Cancer*.
  25. Cowppli-Bony et al. 2019. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence *Bull Cancer*.
  26. Daly Schweitzer N, 2008. *cancérologie clinique*, 126-132p.
  27. Demedts, M P Vermeire, JC Yernault ., *Le cancer du poumon*.
  28. Denotte.M, 2009. L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchique. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie, P 85.
  29. 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.
  30. Derniame.S. 2006. Cancer du poumon/Réponse immunitaire locale-modulation tumeur dépendante. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Biologie cellulaire ; 285p.
  31. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al, 2012. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 18(22):6169-6177.
  32. Doll R, Hill AB, 1952. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* ; 2:1271—1286.
  33. Donnell, M. W. L. Teng, and M. J. Smyth, 2019. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 16, no. 3, pp. 151—167.
  34. Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K, 2001. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Manage*, 21:95—

- 102.
35. Dweik RA, Stoller JK,1999. Role of bronchoscopy in life threatening hemoptysis. *Clin Chest Med* ,20:89-105.
  36. 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, Part 1, , Pages 117-125.
  37. Emery M,2014. Multidisciplinary treatment for locally advanced CBNPC cells : Uses and methods of radio-chemotherapy. *Revue des maladies respiratoires actualités* 6 : 154-157.
  38. Emery.M.2014. Multidisciplinary treatment for locally advanced CBNPC cells : Uses and methods of radio-chemotherapy. *Revue des maladies respiratoires actualités*; 6 : 154-157.
  39. Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, et al,2012. Early Prediction of In-Hospital Mortality of Patients with Hemoptysis: An Approach to Defining Severe Hemoptysis. *Respiration* 83:106-14.
  40. FerlayJ, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al,2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, method and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* ; 136(5):E359-86.
  41. Ferrara N, 2002. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*;2 (10):795–803.
  42. Fidler MM *et al*, 2017. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain *Circulation* .
  43. Fielding JE, Phenow KJ,1988.Health effects of involuntary smoking. *N Engl j Med* , 319, 1452-1460.
  44. Flesch H, Freycon C , Olive F , Lugosi M ,2016. Diagnostic de cancer dans un service de médecine interne *Volume 37, Supplement 2, , Page A146* .
  45. Fraeman KH et al, 2013. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study *Int J Hypertens* .
  46. Fridman B et al, 2021. cells and cancer: To B or not to B,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 218, no. 1.
  47. Fridman, W. H., R. Remark, J. Goc, N. A. Giraldo, E. Becht, Scott A. Hammond, D. Damotte, M.-C. Dieu-Nosjean, and Catherine Sautès-Fridman. 2014. The Immune Microenvironment: A Major Player in Human Cancers. *International Archives of Allergy and Immunology* 164 (1): 13–26.
  48. Frusch N, Bosquée L, Louis L. (2007). Le cancer du poumon épidémiologie et facteurs étiologique. *Rev Med Liege*. 62 (9) ; 548-553.
  49. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al,2003. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J SurgPathol* 27:978—84.
  50. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels A.B ,Maisonneuve P Boyle P
  51. Gérard Tachdjian,Sophie Brisset,Anne-Marie Courtot, Damien Schoevaert, Lucie

- Tosca,2016.Embriologie et histologie humaines ;35-37.
52. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al.2016.A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* ;51:2321–9.
  53. Gibson TM *et al*, 2017.Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the st.jude lifetime cohort study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* .
  54. Gorham J, Ameye L, Berghmans T, Sculier JP, Meert AP,2013. The lung cancer patient at the emergency department: A threeyear retrospective study. *Lung Cancer* 80:203-8 .
  55. Gurney JW, 1996. Missed lung cancer at CT:Imaging findings in nine patients. *Radiology* 199:117.
  56. Hanahan D, WEINBERG R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*. 100 (1) : 57-70.
  57. Hecht, S. S. 1998. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 11 :559-603.
  58. Hill C, LaplancheAp, 2004. Le tabac en Francep Paris : La Documentation Française.
  59. Jean-Baptiste E,2000 .Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med* ;28:1642-7.
  60. Lacombe L. (2000). Précis d'anatomie et de physiologie. Edition Lamarre, (28ème édition). 10 : 92- 101.
  61. Lazor R Cornuz J. Lovis A. Nicod L. P, 2012. Dépistage du cancer pulmonaire par scanner thoracique
  62. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, et al, 2014.US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*;p 2883–92.
  63. Louise Samson et Marie-Pierre Cordeau, L'imagerie dans le dépistage
  64. IRomans P, 2001. Surgical treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur. Respir. Monogr*;p:170-89.
  65. Maiouak.S, Benjelloun. , a HBA ,2016 . assine,Mésothéliome pleurale malin et exposition à l'amiante .congrès de pneumologie de Langue Français-Lille; 29-31.
  66. Maiouak.S, Benjelloun. , a hba. , assine. 2016. Mésothéliome pleurale malin et exposition à l'amiante . congrès de pneumologie de Langue Français-Lille : 29-31.
  67. Malumbres, M. etBarbacid, M, 2003 . RAS oncogenes: the first 30 years, *Nat. Rev. Cancer* 3 459–465.
  68. Marieb.E.2008. Le système respiratoire. Biologie humaine. 8ème Ed Pearson Education ; 13 : 467-489.
  69. Mascaux C. (2008). Cancérogénèse bronchique. *Revue des maladies respiratoires*. 20 : 32-39.
  70. Massague J, Obenauf AC, 2016. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature* p;529:298–306.
  71. Mayaud ,C. B. Wallaert, P,2006.Demoly et le groupe de travail Connaissances actuelles

- sur la toux apparue dans un contexte bronchopulmonaire *Rev Pneumol Clin* ; p299-308
72. Mayne, S. T., Buenconsejo, J., & Janerich, D. T., 1999. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, p 1065-1069.
  73. McKinley M, O'Lon hlein V, Bidle T. Le système respiratoire. Anatomie et physiologie. Ed Maloine 2014 ; 23 : 1025-1110.
  74. Menecier B. *et al* , 2003. Women and small cell lung cancer: social characteristics, medical history, management and survival: a retrospective study of all the male and female cases diagnosed in Bas-Rhin (Eastern France) between 1981 and 1994 *Lung Cancer* .
  75. Merkey H , 1982. Pain terms: a supplementary note. *Pain* ; 14 : 205-6.
  76. Molassiotis A, Smith JA, Bennett MI, et al, 2010. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough. *Cough* ; 6:9.
  77. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A, 2008.. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In *Mayo clinic proceedings* p. 584-594.
  78. Molinié, F., Velten, M., Remontet, L., & Bercelli, P, 2006. Évolution de l'incidence du cancer broncho-pulmonaire en France (1978-2000). *Revue Des Maladies Respiratoires*, 23, 127-134.
  79. Monnet I, 2018 .Cancer bronchique à petites cellules , P 350
  80. Moreau D, 2006 .Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques. Thèse de doctorat. Université de Nantes, Faculté de pharmacie; 321p.
  81. Mourad Raiah , Khadidja Terki , Lydia Benrabah , Fatima Ammour , Abdellah Lounis
  82. Muers MF, Round CE, 1993. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax*; 48—43.
  83. Mundy GR, 2002. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*; 2:584—93.
  84. Obenauf AC, Massague J. 2015. Surviving at a distance: organ-specific metastasis. *Trends Cancer*; 1:76—91.
  85. Oeffinger KC *et al*, 2006. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer *N Engl J Med*.
  86. Ong TH, Eng P, 2003. Life threatening hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Med* ; 29:317-20.
  87. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: Ame
  88. Osta-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, et al., 2015. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol*; 17:816—26
  89. Ouattara A *et al* , 2012. Épidémiologie des cancers urologiques au Centre national

hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga Cotonou, Bénin. Analyse d'une série hospitalière de 158 cas ProgUrol.

90. Pain J Palliat Care Pharmacother 2006 National Comprehensive Cancer network adult pain guidelines;20-40.
91. Pedersen SA *et al*, 2018. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark *J Am Acad Dermatol*
92. Peleg R, Binyamin L, 2002. Practice tips: treating persistent cough. *Can Fam Physician*. 48:275
93. Piccirillo JF *et al*, 2004. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry *JAMA*
94. Quoix E, Lemarié E, 2011. Epidemiological novelties in lung cancer. *Des maladies respiratoires*. 28 : 1048-1058.
95. Radchenko C, Alraiyes AH, Shojaee S, 2017. A systematic approach to the management of massive hemoptysis. *J Thorac Dis* ;9:S1069-86.
96. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM, 2015. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(4):427-34
97. Razazi K, Parrot A, Khalil A, et al., Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Eur Respir J* ;45:756-64.
98. Retornaz F, Farcet A, Olivier C, 2013. Diabète et cancer. *JOG* ,4(5): 220-6.
99. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1995;4:20-32.
100. Riquet M. 2014 Anatomie du poumon humain. Radiologie et imagerie médicale cardiovasculaire-thoracique-cervical ; 9(1) :1-11.
101. Rom N et al, 2018 'Aldehydes Are the Predominant Forces Inducing DNA Damage and Inhibiting DNA Repair in Tobacco Smoke Carcinogenesis'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115 (27): E6152-61.
102. Romans P, 2001. Surgical treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur. Respir. Monogr.*; 17: 170-89.
103. Roodman GD, 2012. Genes associate with abnormal bone cell activity in bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev*;31:569-78. Schuettpelz LG, Link DC. Niche competition and cancer metastasis to bone. *J Clin Invest* 2011;121:1253-5
104. Ruppert A, M. Beau-Faller, L. Belmont, 2011. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : MET, *Revue des Maladies Respiratoires Vol 28 - N° 10 P. 1241-1249 - décembre 2011*
105. Ruppert, A.-M., Wislez, M., Poulot, V., Lacave, R., Antoine, M et Cadranel, J, 2011. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique: EGFR P 566
106. Schunke M, Schulte E, Schumacher U, Voli M, Wesker K. 2007. Thorax. Atlas d'anatomie « cou et organes internes ». Ed Maloine ; 2 : 58-140.
107. Secretan, B., Straif, K, Baan, R, Grosse, Y, El Ghissassi, F, Bouvard, V, Benbrahim-

- Tallaa, L, Guha, N, Freeman, C, Galichet, L, Cogliano, V A, 2009 .Review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish.p:1033-1034
108. Sethi N, Kang Y, 2005.Unravelling the complexity of metastasis – molecular understanding and targeted therapies. *Nat Rev Cancer* 2011 ; p 735-48
  109. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinibinpreviouslytreatednon-small-celllungcancer.*NEnglJMed*;353:123—32.
  110. Sobol H, Narod SA, Nakamura Y, Boneu A, Calmettes C, Chadenas D, et al, 1989.Screening for multiple endocrine neoplasia type 2a with DNA-polymorphism analysis. *N Engl J Med*;321:996-1001.
  111. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, et al,2016. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC Cancer*16 (1):760
  112. Tchekmedyan NS, Halpert C, Ashley J, Heber D, 1992.Nutrition in advanced cancer: anorexia as an outcome variable and target of therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;16(6 Suppl.):88S–92S.
  113. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB, 2007. Enhanced computedtomography or magnetic resonance imaging: a choice betweencontrast medium-induced nephropathy and nephrogenicsyste-mic fibrosis? *ActaRadiol AJR*;48:593—6
  114. Tomasini P, Barlesi F, Mascaux C.2018. Thérapies moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire. *EMC - Pneumologie* ;15(2):1-9 [Article 6-002-L-13].
  115. Tortora.J, Derrickson.B.2010. Le système respiratoire. Principe d’anatomie et de physiologie. 4ème Ed Deboeck ; 23 : 915-967
  116. Travis W, Brambilla E, Nicholson A, et al, 2015.WHO classification of tumourof the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: International Agency for Researchon Cancer (IARC).
  117. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, 2015. Introductionà la classification 2015 de l’Organisation mondiale de la santé des tumeurs du poumon,de la plèvre, du thymus et du cœur. *J ThoracOncol.* 1240-1242.
  118. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al, 2015. World Health Organization classification of lung tumors : impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J ThoracOncol.* 10(9):1243-1260p
  119. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG,Yatabe Y, Austin JHM,Beasley MB, etal, 2015. World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J ThoracOncol Off PublIntAssoc Study Lung Cancer* 2015;10:1243-60.
  120. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Studyof Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *ArchPatholLab Med* 2013;137(5):685–705

121. Trédaniel.J, 2018 .Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde p 184-185
122. Turnbull C, Hodgson S, 2005.Genetic predisposition to cancer. *Clin Med LondEngl* 5:491-8.
123. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, et al.2016. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* ;17:822–35.
124. Varella-Garcia M, Chen L, Powell RL, Hirsch FR, Kennedy TC, Keith R, Miller YE, Mitchell JD, and FranklinWA. (2007). Spectral Karyotyping Detects Chromosome Damage in Bronchial Cells of Smokers and Patients with Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 176
125. Vignot.S, Tassen.G, Solub.D, Wilkowsky.C.2015.Thérapie moléculaire ciblées. *Traité de médecine Akos* ; 10(4) :1-7
126. Wakai K, Nagata C, Mizoue T, et al, 2007. Alcohol drinking and lungcancer risk: an evaluation based on a systematic review of epi-demiologic evidence among theJapanese population. *Jpn JClin Oncol*;37:168—74.
127. Wakai K, Nagata C, Mizoue T, et al., 2007. Alcohol drinking and lungcancer risk: an evaluation based on a systematic review of epi-demiologic evidence among theJapanese population. *JpnJClinOncol*;37:168—74.
128. Wang Y, Broderick P, Webb E, et al. 2008.Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet* ; 40: 1407–1409.
129. Weng, Mao-Wen, Hyun-Wook Lee, Sung-Hyun Park, Yu Hu, Hsing-Tsui Wang,2009. Lung-Chi Chen, William Wirth, N., Bohadana, A, Spinosa, A Martinet, Y.Respiratory diseases related to passive smoking. *Rev Mal Respir*; 26:667-678.
130. Weng, Mao-Wen, Hyun-Wook Lee, Sung-Hyun Park, Yu Hu, Hsing-Tsui Wang, Lung-Chi Chen, William N. Rom, et al. 2018. ‘Aldehydes Are the Predominant Forces Inducing DNA Damage and Inhibiting DNA Repair in Tobacco Smoke Carcinogenesis’. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115 (27): E6152–61.
131. Wirth, N., Bohadana, A, Spinosa, A Martinet, Y (2009) [Respiratory diseases related to passive smoking]. *Rev Mal Respir* 26:667-678.
132. Wissler.MP.2012.Bilan de l’analyse du statut mutationnel EGFR de 1 patients atteints d’adénocarcinomes pulmonaires pris en char e par la plateforme d’oncologie moléculaire du CHU\_CAV de Nancy. Université de Lorraine. Thèse de doctorat. Université de Nancy, 113p
133. Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R, 2016.Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol.*;2(6):805-812.
134. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al.1995. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* ; 141: 1023–1032
135. Wu,YL *et al*, 2020.Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer

N Engl J Med, 383 (18) , pp. 1711-1723

136. Wynder EL, Graham EA.1950. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma : a study of six hundred and eighty-four proved cases. JAMA, 143, 329-346.
137. Yasushi Yatabe, Sanja Dacic, Alain C. Borczuk, et al.2019. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer ; Journal of Thoracic Oncology, vol. 14 N° 3 : 377-400.Young P, Heath B.J. (2001). Histologie fonctionnelle. Bruxelles. Boeck et larcier. 413p, p222.
138. Zang EA, Wynder EL, 2001.Reevaluation of the confounding effect ofcigarette smoking on the relationship between alcohol use andlung cancer risk, with larynx cancer used as a positive control.Prev Med;32:359—70
139. Zouir Ahmed Fouatih , 1996–2019.2022 .Épidémiologie des cancers en Algérie, P 909-915

## Résumé

Le cancer du poumon représente une proportion importante des cas de cancer dans le monde et est responsable d'un nombre significatif de décès. Ces deux critères font de cette maladie un réel problème de santé publique et ce, à l'échelle mondiale.

Au cours de notre étude sur le cancer du poumon, nous avons cherché à caractériser cliniquement et biologiquement les patients atteints de cette maladie. Nous avons également évalué l'effet du traitement sur les paramètres hématologiques et biochimiques des patients. L'étude a été menée au service d'oncologie du Centre de Lutte contre le Cancer (CLCC-DBK) de Tizi-Ouzou.

Sur le plan histologique, nos résultats montrent que l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent chez les patients avec une fréquence de 60 %. Cette maladie atteint des personnes âgées de plus de 60 ans avec une prédominance du sexe masculin. Sur le plan clinique, le symptôme le plus représenté est la toux dans 60% des cas. L'analyse des facteurs de risque chez la population atteinte du cancer du poumon révèle que le tabac est le principal facteur de risque associé à ce cancer. Par ailleurs, nous avons constaté que les maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle ou le diabète aggravent l'état des patients de ce type de cancer.

L'analyse des paramètres biochimiques a révélé une cytotoxicité causée par le traitement anticancéreux, se traduisant par une leucopénie, une anémie, une thrombopénie, ainsi que des atteintes rénales et hépatiques.

**Mots clés:** cancer du poumon, tabagisme, chimiothérapie, cytotoxicité, métastase, tumeur

## Abstract

Lung cancer accounts for a significant proportion of cancer cases worldwide and is responsible for a significant number of deaths. These two criteria make this disease a real public health problem on a global scale.

During our study on lung cancer, we sought to clinically and biologically characterize patients with this disease. We also evaluated the effect of the treatment on the patients' hematological and biochemical parameters. The study was conducted in the oncology department of the CLCC-DBK Cancer Center in Tizi-Ouzou.

Histologically, our results show that adenocarcinoma is the most common histological type in patients with a frequency of 60%. This disease affects people over the age of 60 with a predominance of the male sex. Clinically, the most common symptom is cough in 60% of cases. The analysis of risk factors in the population with lung cancer reveals that tobacco is the main risk factor associated with this cancer. Furthermore, we have found that chronic diseases such as high blood pressure or diabetes worsen the condition of patients with this type of cancer.

Analysis of the biochemical parameters revealed cytotoxicity caused by the anticancer treatment, resulting in leukopenia, anemia, thrombocytopenia, as well as renal and hepatic damage.

**Keywords:** lung cancer, smoking, chemotherapy, cytotoxicity, metastasis, tumor