

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

N° d'ordre : 82 / D3C / 2021

N° de série : 05 / BA / 2021



Thèse de Doctorat 3^{ème} cycle
Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**
Option : **Génétique Moléculaire**

Présentée et soutenue par : MIMOUNI Asma

Intitulée :

**ÉTUDE DES GÈNES IMPLIQUÉS DANS
L'APPARITION DU CANCER DU
POUMON**

Membres du jury :

Président :

ROUABAH Abdelkader (Pr - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Directrice de thèse :

SATTA Dalila (Pr- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineurs :

ROULEAU Étienne (Dr. Service de Génétique des Tumeurs, Institut Gustave Roussy, Paris).

ABADI Noredine (Pr- Université Salah Boubnider, Constantine 3).

CHAOUI-KHEROUATOU Naouel (Dr- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

REZGOUNE-CHELLAT Djalila (Dr- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire

2020 - 2021

The page is framed by a wide, ornate border featuring repeating floral and geometric patterns in red, blue, and gold. In the center, there is a large, intricate floral medallion with a red and blue color scheme and gold accents. The text is centered within this decorative frame.

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très
Miséricordieux*

*Je remercie tout d'abord Dieu tout Puissant, de m'avoir
donné le courage, la force, la patience, et l'amour de la
science, pour compléter cette thèse.*

*Je l'implore de toujours m'éclairer et me guider sur le
droit chemin ... et pour me mettre au service de mon
prochain.*

*Notre prophète Mohamed, bénédiction et paix soient sur lui
dit « Il ne remercie pas Dieu qui ne remercie pas les
gens »*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بأدبى ذي بدء، أشكر الله التقدير على إعطائي الشجاعة
والقوة والصبر وحب العلم لإكمال هذه الأطروحة.

أدعو الله تعالى أن ينورني دائماً ويرشدني إلى الطريق
الصحيح ... وأن أسخر نفسي في خدمة الغير.

نبينا محمد ﷺ يقول: «لَا يَشْكُرُ اللَّهُ مَنْ لَا يَشْكُرُ النَّاسَ»

Dédicace

Je dédie ce travail avant tout à toute personne souffrant du cancer, pour leur bravoure et leur force extraordinaire face à la maladie, au point qu'ils sont capables de sourire et d'envahir de bonne humeur tout leur entourage. Il y a même ceux qui arrivent à te consoler quand ils remarquent des expressions de tristesse sur ton visage. Merci de m'avoir rappelé que la vie est courte pour le regret, pour la rancune pour se blâmer ou blâmer les autres, ou à baisser nos bras aux coups de la vie, il faut juste profiter de chaque seconde à apprendre à vivre à être utile...

*À mes très chers parents Mama **Rafika** et Baba **Jamal**. Mes exemples dans la vie professionnelle et personnelle, vous êtes ma plus grande fierté, vous êtes uniques, sans votre soutien, orientation et repère j'aurais été perdue. Merci pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour nous, vos enfants, merci de nous avoir appris le respect de l'autre, la tolérance, l'esprit de responsabilité, comment se relever et continuer le combat jusqu'au bout. Merci de vous être occupés de mes enfants en période de pression interne lorsque mes enseignements et surtout ma thèse m'accaparaient. Merci pour votre soutien continu. Merci d'avoir réveillé en moi le sens du rationnel et de la curiosité scientifique dès mon jeune âge. Merci de nous avoir fait comprendre que faire du bien et aider les autres ne sont pas une option, mais un devoir. Surtout merci de m'avoir donné le plus beau cadeau de ma vie : mes sœurs et mon frère.*

*À mon mari **Sofiane**, merci pour ta patience, pour ton soutien et ta compréhension, sans tes encouragements je n'aurais pas osé élargir mon domaine de recherche (hors wilaya de Constantine). Merci d'avoir veillé à mettre à ma disposition tout ce qui était nécessaire et utile pour mes études.*

*À mes trésors à mes très chers enfants et mes neveux : **Mohamed Taha, Meriem, Abdullah, Djoumana, Nour et Mohamed**, vous êtes notre bonheur, vous êtes la chose la plus belle qui nous soit arrivée, vous avez changé ma vision dans la vie. Que le bon Dieu vous protège j'espère que je serais une source de fierté pour vous.*

*Une pensée à notre ange **Nour** tu seras toujours dans nos cœurs ma belle.*

*À ma sœur **Rayyane** et mon Frère **Yasser**, je ne sais pas c'est quoi la recette magique de nos parents pour rendre leurs enfants s'aimant et se respectant si fort. Nous ressemblons aux trois mousquetaires : un pour tous et tous pour un. Que le bon Dieu vous garde n'chalah et vous protège. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*À mes petites sœurs **Hiba et Yousra**, dont je n'arrive toujours pas à réaliser que petites, elles ne le sont plus : elles sont à l'Université maintenant, mais mon cerveau insiste à vous voir toujours comme ça. Le jour où j'ai commencé ma thèse, vous ne compreniez même pas ce qu'était une thèse et maintenant je discute mes résultats avec vous. Votre considérable soutien mental a été très important pour moi. Merci mes chères, et que le bon Dieu nous garde réunies tous les cinq.*

À mes très chères grand-mères, les plus belles des grands-mères : **Mamie Claudine et Emma Yamina**, je vous ai toujours considérée comme amies plus que grand-mères ; cela me permettait de profiter de votre sagesse et expérience pendant des heures lorsque l'on parlait de tout et de rien, vous étiez toujours fières de nous, nous avons toujours reçu votre soutien illimité. Je suis très fière d'avoir deux grands-mères combattantes qui ont surmonté toutes les difficultés auxquelles vous avez fait face dans la vie, vous avez réussi quand même à garder la pureté de vos cœurs.

À mon grand-père **Beba «Elbakhouche»**, un exemple réel d'un homme de principe, correct, digne de confiance, qui a tant donné pour sa patrie et pour sa famille, un homme de grand cœur. Un exemple réel de l'équilibre entre la sévérité et la tendresse, merci pour les excellents souvenirs que je garde de toi.

Une pensée à mon grand-père **Ali** qui était une des victimes du cancer bronchique et cela nous a privé de faire sa connaissance, repose en paix grand-père. On se verra au paradis inchallah.

Une pensée à ma jeune tante **Bouchra** qui nous a quitté très tôt.

À **Tata Nadia** que je considère toujours comme une deuxième mère, un exemple du courage et de volonté je t'adore, que le bon Dieu te garde et me garde mon cher frère Yanis.

À mes beaux-parents : **Tata Ratiba et Sami Abdelouahed** qui m'ont considéré toujours comme leur fille, qui ont respecté mes choix et m'ont soutenu. Je suis très contente de faire partie de votre famille.

À chère **Tata Jamila**, merci pour tout ce que tu as fait pour moi surtout durant mon stage, commençant par la découverte des rues de Paris, en arrivant à des opérations commando... des souvenirs, difficile à oublier.

À mes **oncles et mes tantes** et leurs enfants, à chaque fois que je pense à vous je remercie Dieu de m'avoir donné une si belle famille, que le bon Dieu vous garde tous.

À mon cousin **Issam**, je te remercie pour ta présence et ton aide importante lors de mon stage à Sétif

À ma cousine **Nourelhouda**, pour ta présence durant mon stage, et pour ton aide lors de la « discussion de ma thèse »

À mes **belles-sœurs et beaux-frères** et leurs enfants et à toute ma BELLE belle famille.

À **tata Ghania** et ses enfants, **tata mimi** et Sami Mouloud et ses enfants.

Une pensée à **Khalti Bariza** et **Sami Mohamed** et sa femme **tata Rabia**, Rabi yerhamkom et yejelkom men ahl eldjenna

À l'époux de ma soeur **Abderrahim**, chez qui nous sommes restés mon fils et moi durant mon stage, merci pour ta générosité et d'être si bien avec mon fils.

À mes amies : **Asma Deliba, Asma Milia, Amina, Anissa, Batoul, Hadia, Hanane, Maya, Meriem, Nour Elimen, Radja, Ryma, et Selma**. Je me sens chanceuse d'avoir connu le vrai

sens de l'amitié avec vous, une amitié qui a duré pour certaines plus de 25ans. (Sans rancune c'est par ordre alphabétique)

*À notre association si brillante telle son nom l'indique : **Sirius**, ma deuxième famille dans laquelle j'ai passé plus de 23 ans de ma vie, cette famille si grande et qui regroupe toutes les spécialités, tous les âges, toutes les catégories de la société, aux **SIRIUSSIENS**, ces frères et sœurs avec qui j'ai partagé mes plus beaux souvenirs et les aventures les plus folles de ma vie.*

*À mon groupe de scout **El-Fadjr**, dont je suis très fière.*

*À ma chère amie **DAFRI Amel**, tes encouragements continus ont compté beaucoup pour moi.*

*À mes chers voisins **khala Sihem** et notre cher couturier surdoué **3ami Abdelaziz**, rassurez-vous je vais bientôt finir ce travail, mais apprenez à ne pas vous inquiéter pour mes études parce que c'est juste le début...*

*À tata **Najet**, et son fils **Dr HAFNAOUI Hichem**, merci pour votre précieuse aide pour la récupération des échantillons et les transporter à Constantine.*

*À **BOUCHERIT Amine**, département de mathématique, Batna pour ses conseils dans la partie statistique et ses encouragements continus.*

*À mon enseignant **Dr REZGOUNE Med LARBI**, qui est un des enseignants les plus respectés et appréciés dans notre faculté grâce à son respect à l'étudiant, sa modestie, sa disponibilité et surtout son professionnalisme. Merci pour vos réponses très rapides brèves et utiles, merci pour vos mots encourageants.*

*À mes enseignantes : Mesdames : **ZIADA, BENLATRECHE, BECHKRI, GHERZOULI, BENHIZIA, SEDRATI**, Mme **MEHNAOUI** (TD Génétique) et tous mes enseignants à l'Université, pour leurs conseils et leur suivi et orientation durant toute cette période.*

*Au Pr. **BELALOUI Ghania** et Pr. **DAASAMIOUR Saliha** de l'Université de Batna pour leur aide importante en particulier dans le choix de la revue. Merci pour votre sollicitude et votre bienveillante préoccupation lorsque faisant des difficultés*

*À mon camarade **MOSTFAOUI Hamid**, merci de m'avoir aidé à trouver mes repères et débiter mon stage à l'hôpital, ta présence et tes conseils étaient très précieux.*

*Sans oublier mes camarades, doctorants généticiens, **Sara, Sabrina, Roumeitha, Amira, Soumia, Fatima, Yasmine, Yasmina, Ines, Asma, Fatima, Choubaila, Ahlam, Samah, Mouna, Halima, Samiha et Rania.***

*À mes camarades des autres spécialités : **Gana Mohamed, Benjabdallah Mohamed, Aziz, Zinou, Nadjib, Housseem, Sebti, Khaoula, Roumaissa, Basma, Maya, Leila, Yousra, Badreddine, Hichem, Karim, Anes, Amir, Taha, Ihssen, Omar Hamza, Hamza et Tedj** pour leurs encouragements, leur conseil, et leur esprit scientifique.*

*À **ROUIBI Amine** et **DJAWHARI Soha**, de l'Université de Limoge, pour leur aide considérable lors du stage.*

À **SEDDAM Hares, SAADBOUSID Rym, BENSAAD Sabri** et **Nourelhouda** de l'Université de Batna, pour leur aide et les discussions scientifiques sources de connaissance et d'inspiration, merci pour votre confiance, vos encouragements et votre haut esprit scientifique

À **Dr LABED Sara**, service de médecine de travail Constantine, et à **Dr BENTCHIKOU Asma**, service d'épidémiologie, pour leurs informations précieuses, merci d'avoir toujours été prêtes à répondre à mes questions.

Aux organisateurs du **SUMMER UNIVERSITY AAF** et à leur tête **Pr MERGHOUB Taha**, qui nous ont donné l'occasion d'apprendre beaucoup de choses concernant les nouveautés et les défis de la biologie moderne, en plus merci de m'avoir donné l'opportunité pour répondre à mes questions restées sans réponses concernant ma thèse, vous êtes une fierté pour l'Algérie.

À **Dr Amrani Asma**, et **Dr Dridi Walid** pour leurs emails bien explicatifs et très encourageants.

Une page spéciale et des pensées très respectueuses

Au **Pr. MOREL Philippe** de l'Astroclub de France pour son aide lors de la recherche du stage et bien d'autres choses encore.

Aux membres de **l'atelier d'optique de la Société Astronomique de France**, dans la tour astronomique de la Sorbonne, et surtout à **Jean-Jacques Jourdanneau, Jean-François et Julien**, c'est difficile de trouver les expressions correspondant à ma gratitude, votre présence était comme un remède surtout durant la période la plus dure du stage, même les jours de fête de fin d'années vous étiez à l'atelier juste pour que je ne reste pas seule...

À **l'équipe du service d'oncologie à l'Hôpital Bichat, Paris**, en particulier, **Pr. GRAND CHAMPS Bernard** et **Pr. LAMORIL Jérôme** qui ont toute ma reconnaissance pour l'apprentissage et la pratique de la biologie moléculaire chez eux (année 2012).

À **l'équipe de la bibliothèque, Palais de Culture, Malek Haddad Constantine** de nous avoir assuré une bonne atmosphère pour étudier, avec beaucoup de respect et de professionnalisme.

Il est des personnes nombreuses, bienveillantes, rendant service juste pour El Ilm

Aux employés de **la crèche Green Garden, Constantine** grâce à leur professionnalisme : j'ai pu travailler en toute tranquillité et rassurement que mes enfants étaient entre leurs bonnes mains. Merci **Sidati Salima, Rym, Sihem, Ouided, Naouel, Samah, Loubna, Sami Zoubir** et **Mr Lamine**.

Une pensée spéciale et ma gratitude pour mes enseignants du cursus scolaire, ce sont eux qui m'ont mené jusqu'au baccalauréat.

À **l'école préparatoire, primaire : Mme Fella, Mme Ghedabna, Mme Benboulaid, Mr Zaamouche**

Au CEM : Mme Laib, Mme et Mr Tayeb, Mme Ayed, Mme Berlat, Mme Guerbi, Mme Saouli, Mme Salmi, Mr Lachtar, Mme Teyar, Mme Belhaoues, Mme Boutouha

Au lycée : Mme Hamoud, Mme Kourta, Mr Krada, Mme Ghazi, Mr Khayet, Mr Boumezou, Mme Benamira, Mr Belloum, Mme Logab, Mme Dembri, Mme Benmansour, Mme Boulehia, Mme Menour, Mr Saida, Mme Zaibet.

Merci aussi aux profs en dehors de l'établissement scolaire : d'anglais Mme Bouchra et Mr Akram de American Corner, mes profs de dessin Mme Samia et Mr Zinou, club de dessin, prof de sport ; Mme Saouli, prof de la langue turque : Guessass Abdelhalim, Prof de Coran: Mme Lkiket Radia, Mme Mechati Soued vous tous qui m'avez permis de découvrir d'autres domaines de la culture et de la vie en dehors de la génétique.

À mes camarades durant mon cursus et les différentes formations.

Aux fumeurs pour leur dire arrêter de vous vous empoisonnez, vous vous suicidez et faire du mal a votre famille. Aux non-fumeurs pour leur dire vous avez fait le bon choix.

À mes étudiants, qui m'ont révélé beaucoup de respect, et qui m'ont permis d'exercer le métier que j'adore le plus, l'enseignement.

À tous les savants, les artistes et à toutes les personnes qui ont contribué par leurs découvertes à nous rendre la vie plus facile et moins dépendante des aléas naturels... de même qu'ils ont permis par leurs efforts intellectuels de nous apporter une puissante vision, même si toujours incomplète, du Monde dans le lequel nous vivons et évoluons.

Remerciements

Au cours de chaque étape de ces neuf ans de la réalisation de ce travail j'ai confronté plusieurs difficultés, mais en parallèle j'ai eu la chance d'être entourée par des personnes de qualité qui ont transformé ces difficultés à de bonnes leçons et expériences, mais sans leur participation le travail n'aura jamais été réalisé. Je profiterai de ce coin de ma thèse de leur exprimer ma gratitude et ma reconnaissance, malgré que les mots ne soient pas suffisants pour les exprimer.

*En premier lieu je tiens à remercier ma **directrice de thèse Pr. SATTA Dalila**, responsable de la filière « Génétique moléculaire » à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 et directrice du laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire Univ. Frères Mentouri Constantine 1. Ses cours de génétique en tronc commun m'ont fait aimer la génétique et m'a fait décider d'y consacrer ma carrière de recherche. Je la remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir orienté durant toutes ces années et d'avoir cru en moi. Merci pour votre disponibilité, vos conseils précieux et de votre soutien durant la période de mon stage.*

J'adresse mes remerciements les plus respectueux aux membres du jury pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'examiner cette thèse :

*Tout d'abord j'adresse mon remerciement au **Pr. ROUABAH Abdelkader** d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, de juger ce travail, permettez-moi de vous témoigner ma vive reconnaissance et mon profond respect.*

*Merci à **Dr. ROULEAU Étienne**, Chef de service de Génétique des Tumeurs à l'Institut Gustave Roussy, et là il m'est difficile de trouver les mots qui peuvent exprimer ma gratitude et ma reconnaissance ; vos multiples qualités : compréhension, respect, positivité et modestie. Grâce à vous, mon stage est devenu possible malgré les circonstances pénibles auxquelles j'ai été confrontées. Merci d'avoir cru en moi ; votre confiance m'a poussé à continuer jusqu'au bout pour en être digne. Merci aussi de m'avoir initié aux nouveautés dans le monde de la Génétique et de la Biologie Moléculaire en général. J'espère que ce travail sera juste le début d'une série d'autres travaux en collaboration.*

*Merci au **Pr. VIALARD François** pour son aide lors de la recherche du stage et pour son soutien pratique fort.*

*Merci au **Pr. ABADI Norreddine**, Directeur du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire d'avoir accepté d'examiner notre thèse, et de nous avoir donné l'opportunité d'effectuer l'extraction d'ADN au sein de son laboratoire.*

*Merci à **Dr. CHAOUI-KHEROUATOU Naouel**, Maître de Conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour qui j'ai le plus grand respect, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'est la personne à qui je me suis adressé lors du choix de ma spécialité, et vos conseils sont restés ancrés dans ma tête et m'ont rassuré que j'étais sur le bon chemin. Votre professionnalisme et rigueur m'ont toujours impressionné et je suis sûre que vos remarques vont valoriser mon travail.*

Merci à **Dr. REZGOUNE-CHELLAT Djalila**, je suis ravie que vous fassiez partie de mon jury, durant notre Licence et Master vous avez eu une présence importante, nous avons appris énormément grâce à vous, je respecte beaucoup en vous votre sérieux et travail raffiné. J'ai hâte de discuter mon travail avec vous et bénéficier de vos conseils.

Je tiens à remercier un grand Monsieur qui a marqué sa présence et son soutien dès le premier jour que je l'ai sollicité pour un stage au sein de sa structure La clinique Alfarabi à Annaba, c'est **Dr. AISSAOUI Mahmoud**. Malgré ses responsabilités considérables, il était toujours à l'écoute et prêt à m'aider. Grand merci aussi pour m'avoir aidé à décrocher un stage à Gustave Roussy. Merci pour votre soutien moral qui a compté énormément pour moi. Merci pour vos conseils précieux, votre générosité, et votre professionnalisme, c'était un grand honneur de travailler avec vous.

Merci à **SAULINIER Patrick**, Laboratoire de Recherche Translationnelle (LRT), Unité de Biologie moléculaire « BMO » Institut Gustave Roussy, de m'avoir dirigé durant mon stage et de m'avoir aidé à analyser mes données. Merci, Patrick pour ta disponibilité, ton suivi continu, la bonne ambiance que tu as veillé à toujours maintenir. Merci de m'avoir appris les bases et les bonnes manières à tenir dans un laboratoire. Merci pour votre professionnalisme, votre sympathie et gentillesse.

Je tiens aussi à remercier **Dr. LACROIX Ludovic** de m'avoir accepté au sein de son service, et à **Mme JACQUES Nathalie** pour ses efforts fournis pour le bon déroulement de mon stage.

Merci à **Pr. OUDJEHIH Messaouda**, Médecin chef du service d'épidémiologie à Batna, pour son aide considérable dans la partie statistique et d'avoir mis gracieusement à ma disposition sa base de données de témoins pour pouvoir réaliser une étude comparative. Merci pour votre disponibilité, vos encouragements et votre générosité remarquable.

Merci au **Pr. BEDDAR Leila**, médecin-chef du service d'anatomopathologie, CHU de Constantine, de m'avoir permis de travailler dans votre service et d'avoir mis à ma disposition tout ce dont j'avais besoin. Merci de m'avoir consacré de votre temps précieux, et d'être toujours à l'écoute. J'ai appris énormément de choses chez vous.

Merci à **Mme DADSI Yasmina**, laboratoire de biologie et génétique moléculaire, CHU de Constantine, pour avoir nous effectuer l'extraction d'ADN, sans votre aide cela aurait été très difficile d'avoir une si bonne qualité d'ADN. Merci Madame.

Un grand merci aux **BÉNÉVOLES PATIENTS ET TÉMOINS** qui ont accepté de m'aider dans mon travail de thèse.

Merci à **Dr MAROAUNI Amina**, service de pneumologie de Sétif, à **Dr. BOUDERSSA Asma**, ancienne maître assistante au CAC à Annaba, à **Dr. HADDAD Bahria**, Service de pneumologie Batna, à **Dr. KASSAH LAOUAR Chouaib**, CAC de Batna, à **Dr. RAMTANI Hacene**, Service de radiologie, la clinique Alfarabi, Annaba, **Dr. REBAHI Fayçal** et **Dr. MAKHBOUCHE Tarek**, service de la chirurgie thoracique CHUC, **Pr. ABDELLOUCHE Djamel**, Médecin-chef du service anatomopathologie, Sétif, **Mme GHALEM Habiba**, service de pneumologie de Sétif, pour leur aide énorme lors du recrutement des patients.

*Merci au Mr. **TEBBI Hamid**, aux Chefs de service de chirurgie, CHU Batna et CHU Constantine, au Pr. **SALHI Nawel**, Service d'hématologie, aux équipes des Centres de transfusion sanguine CTS, des wilayas de Sétif et de Batna, à Mme **BOUCAHAMA Zahia** et Mme **GHELLOU Sara**, CHU Sétif, Mme **ZERDOUMI Hana**, CHU Constantine. Mr **BOUABELLOU Faicel**, CHU Constantine, pour leur contribution considérable lors de recrutement des témoins.*

*Merci aux personelles médical CAC d'Annaba, à leur tête **Mme DEHBI**, **Dr BOULOUH** et surtout **l'équipe des infirmiers (années 2015-2016)** qui ont participé dans le recrutement des témoins, je salut en vous votre amour du métier, votre curiosité scientifique et votre enthousiasme.*

*Merci à Dr. **ABDELALI Mohamed Lamine**, département de physique Constantine, à **Dr. LAKEHAL Abdelhak**, service d'épidémiologie CHUC, merci Dr. **BOUHEDJAR Khalid**, Service de bio-informatique et biostatistique, Centre de Recherche en Biotechnologie CRBT, au Pr. **HAMIDECHI Hafid**, Université Constantine1, à Mr. **BEN AOUN Rafik**, CHU Batna, pour l'analyse des données du tabac.*

*Merci à **Dr. HIRECHE Ahmed**, notre conseiller, toute option : statistique, biologie, génétique, analyse de données, discussion ... en attendant de découvrir d'autres options, merci Merci à **Mme BOUDOKHANE Ibtissem** pour son aide, conseils et partage.*

*Merci **Pr SIFI Karima**, Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire, Univ. Constantine 3**Pr. ZOUGHAILECHE Djamel**, ancien médecin-chef du service d'Épidémiologie, Constantine, **Pr. FILALI Taha**, médecin-chef du service d'Oncologie, Constantine, **Pr MOUMENI Abdelhak**, médecin-chef du service de Pneumologie, Sétif, **Pr. DJEBBAR Abdelmadjid**, médecin-chef du service de Pneumologie, Batna, **Pr. MESSAADI Med Salah**, médecin-chef du service de Pneumologie, **Pr. DJEDDI Hanane**, médecin-chef du service d'Oncologie d'Annaba, a **Pr. BENBRAHIM Wassila**, médecin-chef du service CAC, Annaba, Merci à tous pour m'avoir accepté dans vos services.*

*Je remercie **Pr MADACI Ibrahim** pour sa disponibilité «surtout côté administratif».*

*Merci à **Dr. TAYEB Abderahmane**, service de la pneumologie, Constantine, qui était la personne à qui je me diriger quand je rencontre n'importe quel type de problème au CHU de Constantine. Merci, Abdou, pour ton aide et pour ta disposition durant toutes ces années.*

*Une pensée à Mme **BOUMECHOUNE Saliha**, service de chirurgie thoracique CHUC, la martyre du métier, d'avoir participé aux prélèvements des patients et des témoins de la cohorte. Son visage souriant et ses mots encourageants étaient une source pour rechercher de l'énergie positive. Repose en paix chère amie.*

*Aux **résidents** des services de **pneumologie, oncologie, chirurgie thoracique, et anapath**, CHU Constantine (2015-2016), ainsi que le personnel hospitalier pour leur aide précieuse durant mon stage. Merci à **l'équipe de Laboratoire de Recherche Translationnelle (LRT)**, Unité de Biologie moléculaire « BMO » de l'Institut Gustave Roussy, pour leur aide, conseils et disponibilité.*

Enfin je remercie toute personne non citée qui a participé de près ou de loin à notre formation et à l'élaboration de ce document. En continuant, je serais capable d'aller plus loin et remercier tout le règne animal, végétal, et microbien, et je pourrais même arriver à remercier les extraterrestres... alors je remercie tout le monde...

Remerciements et dédicaces

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des Matières

Introduction 1

Étude bibliographique

1. L'appareil respiratoire 4

1.1. Les poumons 4

1.2. L'anatomie 5

1.2.1 Les voies aériennes 5

1.2.2. Les bronches, bronchioles et alvéoles 6

1.3. L'histologie 6

2. Le cancer bronchopulmonaire 7

2.1. Généralités sur le CB 7

2.2 Les signes et les symptômes du CB 8

2.2.1 Les symptômes d'un CB primitif 8

2.2.2 Les symptômes d'un CB dans le cas d'une métastase 8

2.3. Le traitement du CB 9

2.3.1. La chirurgie d'exérèse 9

2.3.2. La chimiothérapie 9

2.3.3 La radiothérapie 10

2.3.4 L'immunothérapie 10

2.3.5. La thérapie ciblée dans le CB 10

2.4. Le pronostic du CB 10

2.4.1. Le pronostic du CBNPC 10

2.4.2. Le pronostic du CBPC 11

3. L'oncogénèse du CB 11

4. L'histopathologie du CB 11

4.1. La classification histopathologique de l'OMS 12

4.2. Les principaux types histologiques du CB 12

4.2.1. Les carcinomes non à petite cellule (CBNPC) 12

4.2.2. Les carcinomes neuroendocrines ou à petites cellules (CPC) 13

5. La Classification pathologique TNM/AJCC 8^{ème} édition (2017) 13

6. L'épidémiologie du CB 15

6.1. L'épidémiologie descriptive 15

L'incidence et la mortalité 15

6.2.	L'épidémiologie analytique	16
6.2.1.	Le tabagisme actif	17
6.2.2.	Le tabagisme passif	19
6.2.3.	Les risques professionnels.....	19
6.2.4.	La pollution atmosphérique	20
6.2.5.	Les radiations	21
6.2.6.	Le régime alimentaire	21
7.	La génétique du CB	21
7.1.	La Susceptibilité individuelle	21
7.2.	Les altérations somatiques.....	22
7.3.	Les altérations de prédisposition (germinales)	23
8.	Les gènes d'intérêt	24
8.1.	Telomerase Reverse Transcriptase (<i>TERT</i>)	24
8.1.1.	La protéine du gène <i>TERT</i>	24
8.1.2.	Les polymorphismes du gène <i>TERT</i>	25
8.2.	8-Oxoguanine DNA Glycosylase (<i>OGG1</i>)	25
8.2.1.	L'ARNm et la protéine du gène <i>OGG1</i>	25
8.2.2.	Les polymorphismes du gène <i>OGG1</i>	27
8.3.	Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 5 (<i>CHRNA5</i>)	27
8.3.1.	La protéine du gène <i>CHRNA5</i>	27
8.3.2.	Les polymorphismes du gène <i>CHRNA5</i>	28
	La démarche méthodologique	29
1.	Les patients et les témoins	29
1.1.	Les critères d'inclusion et d'exclusion	29
1.1.1.	Les patients	29
1.1.2.	Les témoins	29
1.2.	Les consentements et les questionnaires	30
1.2.1.	Le consentement	30
1.2.2.	Le questionnaire	30
1.3.	Le recueil du matériel biologique.....	30
2.	Les méthodes.....	31
2.1.	L'extraction de l'ADN.....	31
2.1.1.	L'estimation de la qualité et de la quantité d'ADN	31
2.1.2.	La dilution de l'ADN pur.....	32
2.2.	Le génotypage de <i>CHRNA5</i> et <i>OGG1</i>	33
2.2.1.	La préparation de la PCR TaqMan	33
2.2.2.	Les amorces utilisées.....	34
2.2.3.	Le protocole de la PCR TaqMan	34
2.3.	Le génotypage du gène <i>TERT</i>	35
2.3.1.	L'amplification par PCR.....	35
2.3.2.	Le séquençage Sanger.....	37
3.	Le choix des gènes	39

4. L'analyse statistique.....	39
4.1. L'estimation de la taille de l'échantillon	39
4.2. L'équilibre de Hardy-Weinberg	39
4.3. Les tests statistiques utilisés	39
4.4 Les modèles génétiques utilisés.....	40
Résultats et discussion.....	41
1. La description de la population d'étude.....	41
2. La répartition selon les facteurs démographiques, tabac et profession	42
2.1. La répartition selon le sexe	42
2.2. La répartition selon l'âge	45
2.3. La répartition selon le tabac.....	47
2.4. La répartition selon la profession	54
2.5. La répartition selon la localisation géographique.....	57
3. L'analyse des paramètres cliniques	57
3.1. La localisation de la tumeur.....	57
3.2. Le type histologique	58
3.2.1. La stratification des types histologiques selon le sexe	59
3.2.2. La stratification des types histologiques selon l'âge	60
3.2.3. La stratification des types histologiques selon le statut tabagique.....	61
3.3. La répartition selon le stade et le grade TNM	62
3.4. La répartition selon les symptômes	64
3.5. La période de découverte après symptômes	64
3.6. La répartition selon le traitement.....	65
3.7. La répartition selon les antécédents personnels et familiaux	66
4. L'étude Moléculaire.....	66
4.1. Les caractéristiques des sujets	66
4.2. L'analyse moléculaire.....	69
4.2.1. La répartition des patients selon les fréquences alléliques.....	70
4.2.2. Le polymorphisme du gène <i>TERT</i>	70
4.2.3. Le polymorphisme du gène <i>OGGI</i>	74
4.2.4. Le polymorphisme du gène <i>CHRNA5</i>	76
Conclusion perspectives et limites.....	82
Références bibliographiques.....	85
Annexes.....	105
Publications	
Resumés	

Liste des abréviations

8-oxoG : 8-hydroxyguanine.

ADK : Adénocarcinome.

ADNdb : Acide Désoxyribonucléique double brin.

AIRC : L'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer

AJCC : American Joint Committee on Cancer.

AKT : AKT serine/threonine kinase.

ALK : Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine Kinase.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AP lyase : Lyase du site Apurinique ou Apyrimidinique.

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated.

ATP Adenosine Triphosphat.

BaP : Le Benzo-a-Pyrène.

BBP : Colorant bleu de Bromophénol.

BER : Base Excision Repair.

BET : Bromure d'ETHidium.

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

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

CAC : Centre Anti Cancer.

CB : Cancer Bronchique.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petite Cellule.

CDK4 : Cyclin Dependent Kinase 4.

CHRNA3 : Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 3 subunit.

CHRNA4 : Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 4 subunit.

CHRNA5 : Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 5 subunit.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

CHUC : Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine.

COSMIC : Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer.

CPC : Cancer Bronchique à Petite Cellule.

cpj : cigarettes par jour.

CYP1A1 : Cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1

CYP2A6 : Cytochrome P450 family 2 subfamily A member 6

D398N : l'arginine en acide aspartique codon 398.

dATP : désoxyadenosine Triphosphate.

dCTP : désoxycytidine Triphosphate.

ddNTP : di-désoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphates.

DDR2 : Discoidin Domain Receptor tyrosine kinase 2.

dGTP : désoxyguanosine Triphosphate.

dNTP : désoxyribo-Nucléotide Tri-Phosphates.

DO : Densité Optique.

dTTP : désoxythymidine Triphosphate.

EDTA : Ethylène Diamine Tetra-Acetic.

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

EPD : Epidermoïde.

ER : Récepteurs aux œstrogènes.

ERBB2 : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2.

ERCC2 : excision repair cross-complementation group 2.

FAM : Fréquence de l'allèle mineur.

FGFR1 : fibroblast growth factor receptor 1.

FHIT : Fragile histidine triad diadenosine triphosphatase.

FLCCA : The Female Lung Cancer Consortium in Asie.

GSTM1 : Glutathione S-Transferase Mu 1.

GSTT1 : Glutathione S-Transferase Theta 1.

GWAS Genome Wide Association.

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.

HLA : Human Leukocyte Antigen.

HRAS : HRas proto-oncogene, GTPase.

HTA : Hypertension Artérielle.

IC : Intervalle de Confiance.

IHC : Immunohistochimie.

kDa : Kilo Dalton.

KRAS: KRAS proto-oncogene, GTPase.

MAP2K1 : mitogen-activated protein kinase kinase 1.

MDM2 : mouse double minute 2.

MET : MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase.

Mg²⁺ : Ion Magnésium.

MHC : complexe majeur d'histocompatibilité.

MPO : Myeloperoxydase.

mTOR : mechanistic Target of Rapamycin kinase.

MTS : Mitochondrial Targeting Sequence.

MTS1 : Metastasin 1.

MUTYH : MutY DNA glycosylase.

MYC : MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor.

NaCl : Chlorure de Sodium.

NLS : Nuclear Localisation Signal.

NNAL : 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol.

NNK : 4-(méthylnitrosa-mino) -1 (3-pyridyl) -1-butanone.

NQO1 : NAD(P)H quinone dehydrogenase 1.

NRAS : NRAS proto-oncogene, GTPase.

OGG1 : 8-Oxoguanine Glycosylase 1.

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio.

P/A : Paquets par Année.

p16 : p16 Protein.

p53 : Tumor Protein p53.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PIK3CA : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha.

PKA : Protéine Kinase A.

POLD : DNA Polymerase Delta 1, catalytic subunit.

POLE : DNA Polymerase Epsilon, catalytic subunit.

PTEN : PTEN induced kinase 1.

pTNM : Pathological Tumor-Node-Metastasis.

Rb : Retinoblastoma 1.

RET : Ret Proto-oncogene.

ROS1 : ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase.

SDS : Sodium Dodécyl sulfate.

SNP Single Nucleotide Polymorphism.

SNTA : Société Nationale des Tabacs et Allumettes.

STK11 : serine/threonine kinase 11.

TBE : Tris-Borate-EDTA

TERT : Telomerase Reverse Transcriptase

TNM : Tumor, Node, Metastasis.

TSNAs : Tobacco-Specific N-nitrosamines.

TTF1 : Thyroid Transcription Factor1.

U2AF1 : U2 small nuclear RNA auxiliary Factor 1.

UV : Ultra-Violet.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor A.

WHO : World Health Organisation.

XRCC1 : X-ray repair Cross Complementing 1.

Liste des Figures

Figure 01 : l'anatomie de l'appareil respiratoire.....	5
Figure 02 : Sacs alvéolaires, alvéoles et pneumocytes I et II.....	7
Figure 03 : Taux d'incidence estimés du CB standardisé sur l'âge (monde) en 2020, les deux sexes, tous âges	16
Figure 04 : Les mécanismes du CB provoqués par le tabagisme.....	18
Figure 05 : Illustration schématique du locus du gène <i>TERT</i> et son promoteur	24
Figure 06 : Représentation schématique de la structure de la protéine TERT.....	25
Figure 07 : Représentation génomique du gène humain <i>OGG1</i> , ses ARNm et ses protéines.....	26
Figure 08 : Structure du <i>CHRNA5</i> et son produit.....	27
Figure 09 : Représentation génomique du polymorphisme rs16969968 de <i>CHRNA5</i>	28
Figure 10 : Schéma représentant le principe de la PCR Taq Man.....	34
Figure 11 : Répartition des patients et des témoins selon le sexe.....	42
Figure 12 : Répartition des patients selon leur tranche d'âge.....	46
Figure 13 : Répartition des patients et des témoins selon le tabac.....	48
Figure 14 : Distribution des patients et des témoins selon le statut tabagique.....	48
Figure 15 : Répartition des patients selon la localisation des tumeurs.....	58
Figure 16 : Répartition des patients selon le type histologique.....	58
Figure 17 : La stratification les types histologiques selon le sexe.....	60
Figure 18 : La stratification les types histologiques selon l'âge.....	60
Figure 19 : La stratification les types histologiques selon le statut tabagique.....	61
Figure 20 : Répartition des patients selon la période de découverte après symptômes	65
Figure 21 : Répartition des patients selon le mode de traitement.....	65
Figure 22 : L'analyse du promoteur du gène <i>TERT</i> séquencé.....	71
Figure 23 : le profil du séquençage du gène rs2853669 <i>TERT</i> , le génotype CC.....	71
Figure 24 : le profil du séquençage du gène rs2853669 <i>TERT</i> , le génotype TT.....	71
Figure 25 : le profil du séquençage du gène rs2853669 <i>TERT</i> , le génotype TC.....	72

Liste des Tableaux

Tableau I : La classification TNM 2017.....	13
Tableau II : Les quatre stades TNM du CBNPC et la survie à 5 ans.....	15
Tableau III : Les amorces utilisées dans le génotypage de rs1052133, <i>OGGI</i> et rs16969968, <i>CHRNA5</i> par PCR TaqMan.....	35
Tableau IV : Caractéristiques générales de la population d'étude.....	42
Tableau V : Regroupement des résultats des études travaillant sur le CB selon le sexe et l'âge.....	43
Tableau VI : Répartition des patients et des témoins selon l'âge.....	45
Tableau VII : Répartition des patients et des témoins selon les caractéristiques liées au tabac. (Cohorte de Batna).....	50
Tableau VII : Comparaison des résultats des études précédentes selon le tabac.....	51
Tableau IX : Répartition des patients selon la fonction.....	55
Tableau X : La répartition des types histologiques selon le sexe, l'âge et le statut tabagique.....	59
Tableau XI : La répartition des patients selon leur stade et grade TNM	62
Tableau XII : la répartition de nos patients selon les symptômes.....	64
Tableau XIII : Les caractéristiques des patients et des témoins de l'étude moléculaire.....	67
Tableau XIV : La distribution des fréquences alléliques des SNP des gènes <i>TERT</i> , <i>OGGI</i> et <i>CHRNA5</i>	70
Tableau XV : Répartition des patients et témoins selon le génotype rs2853669 <i>TERT</i>	72
Tableau XVI : Étude stratifiée du SNP rs2853669 <i>TERT</i> selon le tabac et type histologique...	73
Tableau XVII : Répartition des patients et témoins selon le génotype rs1052133 <i>OGGI</i>	74
Tableau XVIII : Étude stratifiée du SNP rs1052133 de <i>OGGI</i> selon le tabac et le type histologique.....	75
Tableau XIX : Répartition des patients selon le SNP rs16969968 <i>CHRNA5</i>	76
Tableau XX : Étude stratifiée du SNP rs16969968 <i>CHRNA5</i> selon le tabac et type histologique.....	78
Tableau XXI : La stratification selon le sexe et âge pour les gènes <i>TERT</i> , <i>OGGI</i> et <i>CHRNA5</i>	79

Liste des Annexes

Annexe 01 : Les différentes mutations de la thérapie ciblée.....	105
Annexe 02 : La classification WHO 2015 des tumeurs du poumon.....	106
Annexe 03 : Terminologie et critères pour l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et CBNPC NSCC dans les petites biopsies et la cytologie par rapport aux termes dans les échantillons de résection.....	109
Annexe 04 : Diagnostic Terminology for Small Biopsy/Cytology Compared with the 2015 WHO Terms in Resection Specimens with Small Cell Carcinoma, CNEC, Adenosquamous Carcinoma, and Sarcomatoid Carcinoma.....	110
Annexe 05 : La fiche du consentement de notre étude.....	111
Annexe 06 : Le questionnaire utilisé pour remplir les informations des patientes et des témoins.	112
Annexe 07 : Le protocole de l'extraction de l'ADN.....	113
Annexe 8 : Le mode de quantification de l'ADN par le spectromètre/ NanoDrop™ One.....	114
Annexe 09 : La préparation du mix pour la PCR TaqMan.....	115
Annexe 10 : Le protocole de la PCR pour le promoteur de <i>TERT</i>	116
Annexe 11 : Protocole des réactions de séquence.....	117
Annexe 12 : Le regroupement des résultats des études précédentes sur le CB selon le type histologique et le stade TNM.....	118

« Nous en avons alors fait une goutte de sperme placée dans un réceptacle sûr. Puis de cette goutte, Nous avons fait un grumeau de sang, et du grumeau une masse de chair, et de la masse, des os. Nous avons ensuite revêtu les os de chair et en avons fait une créature autre. Béni soit Allah, le Meilleur des créateurs. »

Coran (AL-MOU'MINOUN 12-13)

قال تعالى: ﴿وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِنْ طِينٍ ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَكِينٍ ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظَامًا فَكَسَوْنَا الْعِظَامَ لَحْمًا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ.﴾

المؤمنون (12-14)

"La vérité scientifique sera toujours plus belle que les créations de notre imagination et que les illusions de notre ignorance." Claude Bernard

Introduction

Le cancer bronchique primitif (CB) est un des fléaux contemporains en continuelle augmentation occasionnant d'importants ravages à travers le monde avec une incidence de plus d'un million de nouveaux cas par an [1]. Le CB représente près de 20% des cancers chez l'homme. Cette maladie est le plus souvent diagnostiquée à un stade avancé, car souvent asymptomatique, elle est la première cause de mortalité liée aux cancers [2], [3].

Le CB se développe le plus souvent à partir des cellules des bronches. Nous distinguons deux grands types de CB : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent environ 80 %, et les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) seulement moins de 20 % des CB. Ces deux types histologiques de cancer diffèrent par leur présentation, leur évolution, leur pronostic et leur traitement [4].

Le CB, à cause de son impact sur les populations, fait l'objet d'une attention soutenue qui a permis de rendre disponible des méthodes thérapeutiques pour sa prise en charge.

Grâce à l'appui de données épidémiologiques analytiques, le comportement tabagique est identifié comme le facteur de risque principal et incontestable des CB [5]. De plus, l'exposition professionnelle et environnementale (l'amiante, le radon, le nickel, le chrome, l'arsenic, le plomb, les radiations) peut causer ce cancer [6], [7]. Ces facteurs environnementaux sont reconnus, agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac.

Toutefois, la présence de certains ou même de tous ces facteurs de risque ne débouche pas nécessairement sur l'apparition du CB. À titre d'exemple, seulement <20 % des fumeurs développent un CB, en plus du groupe des non-fumeurs qui meurent à cause d'un CB [8]–[10]. Les avancées de la génétique et des techniques de biologie moléculaire ont montré que certaines personnes ont une plus grande probabilité de développer un CB à cause de leur configuration génétique [11]. De plus, l'existence d'un antécédent familial de CB ou d'autres types de cancer augmentent le risque de développer ce cancer. Chez les personnes qui sont génétiquement prédisposées, le tabagisme et d'autres facteurs environnementaux augmentent ultérieurement le risque ; cela suggère que le CB est une maladie multifactorielle qui résulte d'interactions complexes avec de nombreux facteurs génétiques et environnementaux.

La prédisposition génétique aux maladies est un facteur de risque qui occupe de plus en plus de place dans l'investigation et l'exploration en matière de cause à effet. La recherche et l'identification des altérations géniques par biologie moléculaire sont donc essentielles dans la prise en charge des patients. Cela pourrait permettre de donner le traitement le plus adapté à chacun en fonction du profil moléculaire de sa tumeur.

L'implication importante de la génétique, et plus particulièrement le séquençage des gènes extraits de tumeurs montre une très importante variété d'altérations génétiques se concentrant sur une quinzaine de gènes. Parmi eux, les gènes *KRAS*, *EGFR* et *BRAF* sont les plus fréquemment mutés avec des incidences respectives d'environ 30%, 10% et 5%. D'autres altérations telles que le réarrangement du gène *ALK* ou *ROS1* sont également impliquées avec des fréquences variant de 1 à 7% selon les études [12], [13]. Toutes ces altérations sont généralement mutuellement exclusives et celles-ci sont le plus souvent des mutations activatrices des gènes codant des récepteurs aux facteurs de croissance (*EGFR*, *ERBB2*), ou activatrices des gènes codants pour des protéines de signalisation (*KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *NRAS*, *HRAS*) [12], [13]. Des études d'association génétique Pan génomiques (Genome Wide Association, GWAS) ; qui servent à étudier les associations génotype – phénotype ; et plusieurs autres études et méta-analyses ont été réalisées dans le but de rechercher des polymorphismes ou SNP (pour Single Nucleotide Polymorphism) de prédisposition au CB [14]–[17]. Selon de nombreux auteurs les gènes *TERT*, *CHRNA5* et *OGGI* sont parmi les gènes les plus marquants dans la prédisposition au CB.

TERT, codé par le gène *TERT*, est l'un des principaux composants de la télomérase ; c'est une transcriptase inverse qui peut ajouter une séquence nucléotidique (5'-TTAGGG) à l'extrémité des télomères [18]. La région promotrice de *TERT*, située aux positions c.124: C> T et c.146: C> T, est considérée comme un élément régulateur de l'activité télomérase [19].

Le gène *OGGI* est situé sur le chromosome 3p26.2. Sa protéine est une enzyme de réparation de l'ADN, ayant à la fois des activités ADN glycosylase et AP lyse (lyase du site apurinique ou apyrimidinique) pour éliminer la lésion 8-hydroxyguanine (8-oxoG) produite par les espèces réactives de l'oxygène [20].

Les gènes *CHRNA* codent pour des protéines qui forment des récepteurs qui se lient à la nicotine et à ses métabolites [21]. Dans une vaste étude GWAS, Hung et al (2008), [15] ont trouvé une forte association de risque entre le CB et le SNP rs16969968 *CHRNA5*, il se traduit par la substitution de l'arginine en acide aspartique au niveau d'un codon hautement conservé, le codon 398 (D398N) de la protéine *CHRNA5*.

Notre thèse s'inscrit dans une investigation des altérations moléculaires pouvant éventuellement établir un effet de causalité avec ce cancer et les facteurs de risque environnementaux. Ainsi nous nous sommes intéressés dans notre travail à l'aspect génétique du CB en analysant les gènes susceptibles d'être impliqués dans la prédisposition de l'apparition de ce cancer, et plus particulièrement les trois SNP de trois gènes cités

précédemment, *TERT* (région promotrice rs2853669, c.-124C> T, c.-146C > T), *OGGI* (rs1052133) et *CHRNA5* (rs16969968) [14]–[17]

Par ailleurs, nous avons étudié le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, et moléculaire du CB dans la population de l'Est algérien. Pour cela, les objectifs de nos travaux soit de type cas témoin subdivisée en deux volets distincts. En premier, nous avons réalisé une étude statistique transversale pour mettre en évidence l'association de certains facteurs de risque. Le deuxième volet consiste en la réalisation d'analyse moléculaire de pour évaluer d'éventuelles relations entre les polymorphismes de rs2853669 *TERT*, rs16969968 *CHRNA5* et rs1052133 *OGGI* et le cancer bronchique.

Étude
bibliographique

La respiration est un processus physiologique permettant les échanges gazeux entre le sang et le milieu extérieur : elle approvisionne l'organisme en oxygène, et libère du dioxyde de carbone. L'appareil respiratoire est le siège de la fonction respiratoire. Les globules rouges sont responsables du transfert des gaz (O₂ et CH₂) dans tout le corps par le biais d'hémoglobine. La respiration passe par cinq étapes distinctes : la ventilation pulmonaire, l'échange gazeux alvéolo-capillaire, le transport des gaz (O₂ et CO₂) par le sang, échange gazeux hémocellulaire et la respiration cellulaire. L'activité cellulaire nécessite l'ATP, pour cela les cellules dégradent du glucose en présence de l'O₂ selon l'équation :



En plus de l'échange gazeux, l'appareil respiratoire assure d'autres fonctions :

- **La régulation du pH du sang** : par la concentration du CO₂ dans le sang
- **La production de la voix et la parole** : dû au mouvement de l'air dans les plis vocaux.
- **L'olfaction** : la sensation d'odeur se produit lorsque les molécules aéroportées sont attirées dans la cavité nasale.
- **La protection** : Il fournit une protection contre quelques microorganismes en empêchant leur entrée dans le corps ou en les expulsant à l'extérieur ou les dégradant [22]–[25].

1. L'appareil respiratoire

1.1. Les poumons

Ce sont les organes de la respiration où se passent les échanges gazeux. Ils forment une paire: droit et gauche. Le médiastin est la région située entre les poumons. Les poumons sont constitués de deux lobes à gauche et trois à droite, séparés par des scissures. Les lobes pulmonaires se subdivisent à leur tour en segments pulmonaires et possèdent chacun leur artère, leur veine et leur bronche segmentaire propres.[4] Chacun des deux poumons est desservi par une bronche souche qui se divise en bronches lobaires qui se divisent en bronchioles-

- Chaque poumon est entouré de plèvre et rattaché au médiastin par des liens vasculaires et bronchiques formant la racine du poumon. Les faces antérieure, latérale et postérieure des poumons sont en contact étroit avec les côtes et déterminent un plan courbé appelé face costale du poumon. L'extrémité supérieure du poumon, en pointe, est appelée apex du poumon ; elle est située à l'arrière de la clavicule et au-dessus de la première côte. La face inférieure, concave, est nommée base du poumon, et elle repose sur le diaphragme [4], [23], [26].

- La face médiastinale de chaque poumon porte une dépression, le hile du poumon, où pénètrent les vaisseaux sanguins des circulations pulmonaire et systémique, les bronches, des vaisseaux lymphatiques et les nerfs. Toutes les subdivisions des bronches principales sont enfouies dans la substance des poumons [4].

1.2. L'anatomie

L'appareil respiratoire est composé des voies aériennes, des poumons, de la plèvre, le système circulatoire pulmonaire et des muscles respirateurs insérés sur la paroi thoracique [4]. (**Figure 01**)

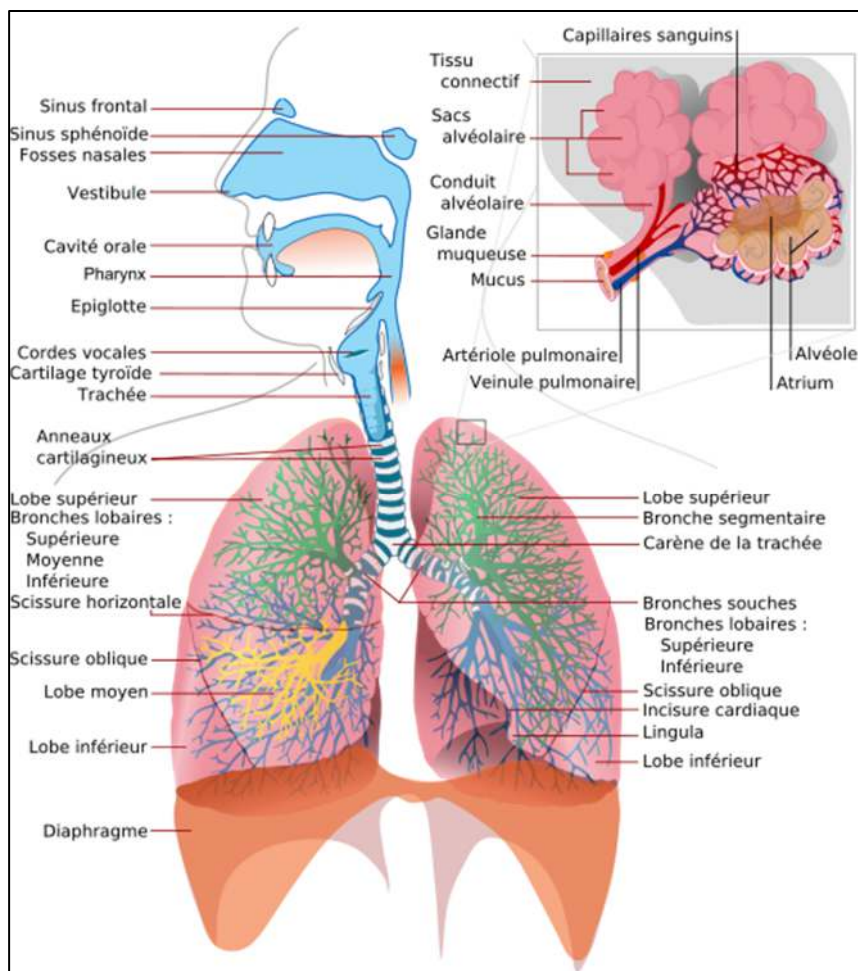


Figure 01 : l'anatomie de l'appareil respiratoire [27]–[30].

1.2.1 Les voies aériennes

Les voies aériennes sont l'ensemble des voies que l'air emprunte pour aboutir aux poumons. Elles ont un rôle clé dans l'adaptation de la température et l'humidité de l'air inspiré à celles du corps et elles jouent le rôle d'un filtre grâce aux cellules ciliées, mucus et la toux. Elles sont constituées des voies aériennes supérieures et voies aériennes inférieures [23].

- **Les voies aériennes supérieures**

Elles sont situées dans la face et le cou et comprennent les fosses nasales et les sinus paranasaux, le pharynx, le larynx. Ces voies sont formées de structures tubulaires flexibles [4].

- **Les voies aériennes inférieures**

Elles sont situées dans le cou et le thorax. Elles commencent par le larynx, et se continuent par la trachée dans le thorax, pour se diviser en deux bronches primaires ou principales. Ces dernières se divisent en branchements (une vingtaine) pour se terminer dans les alvéoles [23].

1.2.2. Les bronches, bronchioles et alvéoles

- La bronchiole terminale est la partie distale terminale des voies de conduction, et elle est le siège des échanges gazeux. Cette dernière se divise en ramifications courtes appelées bronchioles respiratoires, car leur paroi contient des alvéoles. Chaque bronchiole respiratoire se divise en segments appelés canaux alvéolaires sur lesquels s'ouvrent des sacs alvéolaires et des alvéoles [23].

- Les alvéoles sont la structure de base du poumon et le siège de l'échange gazeux. Elles sont au nombre de 300 millions dans les deux poumons donc la surface totale d'échange entre l'air et le sang est d'environ 100 m² (un terrain de tennis). Leurs parois très fines sont d'un côté en contact avec l'air et de l'autre avec les capillaires pulmonaires. Cette membrane est perméable aux gaz. La membrane alvéolaire sécrète le surfactant, qui est un phosphoglycéride qui maintient l'humidité des alvéoles (nécessaire aux échanges gazeux), et évite leur affaissement et facilite l'expansion pulmonaire. C'est ce qui permet l'élasticité pulmonaire [4], [23], [31].

1.3. L'histologie

Le tissu pulmonaire est macroscopiquement homogène spongieux. Il est tapissé par un revêtement respiratoire pseudostratifié cilié associant trois types cellulaires principaux : des cellules épithéliales ciliées, des cellules mucosécrétantes et des cellules basales [23].

- La muqueuse bronchique contient aussi de rares cellules neuroendocrines porteuses de granules de type neuro-sécrétoire. De nombreuses glandes sous-muqueuses muco- sécrétantes sont distribuées tout le long de l'axe trachéo-bronchique à l'exception des bronchioles [23], [24], [32].

- La bronchiole terminale possède un revêtement cylindrique cilié dépourvu de cellules caliciformes, mais contenant de rares cellules non ciliées appelées cellules de Clara. Ces dernières forment le type cellulaire principal de l'épithélium des bronchioles respiratoires.
- Les parois alvéolaires (cloisons ou septums alvéolaires) sont constituées, en allant du sang vers l'air alvéolaire, des éléments suivants : l'endothélium capillaire, une membrane basale, le tissu conjonctif et l'épithélium alvéolaire [23].
- Le tissu conjonctif voisin forme dans les parties les plus épaisses des cloisons alvéolaires, l'espace interstitiel, contenant de fines fibres élastiques, de petits trousseaux de fibres collagènes, de rares cellules fibroblastiques, musculaires lisses, des mastocytes et de très rares lymphocytes et histiocytes. Les cloisons alvéolaires ne sont pas continues, mais perforées par de multiples pores de Kohn [23].
- L'épithélium alvéolaire est formé d'une couche continue de cellules de deux types :
 - **Les pneumocytes de type I** (ou pneumocytes membraneux ou cellules de Clara) aplatis, tapissant 95% de la surface alvéolaire.
 - **Les pneumocytes de type II** responsables de la synthèse de surfactant, possèdent un noyau volumineux nucléolé, et un cytoplasme éosinophile abondant avec de fines vacuoles claires [31]. (Figure 02)

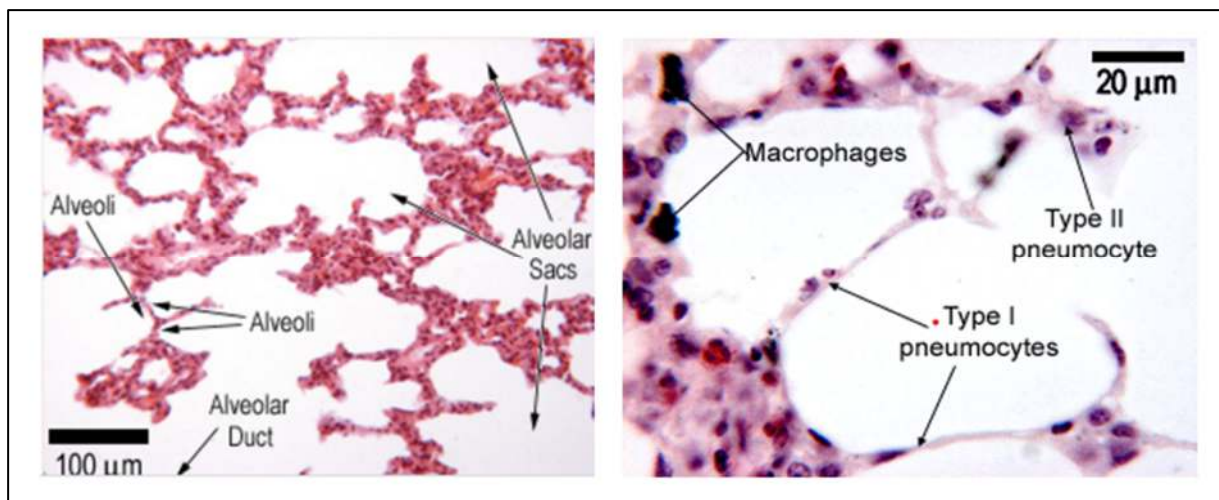


Figure 02 : Sacs alvéolaires, alvéoles et pneumocytes I et II [32].

2. Le cancer bronchopulmonaire

2.1. Généralités sur le CB

Le CB est une tumeur pulmonaire maligne caractérisée par une croissance cellulaire

incontrôlée dans les tissus pulmonaires. Cette croissance peut se propager aux tissus voisins ou à d'autres parties du corps si elle n'est pas traitée. Le CB primitif est un problème de santé publique majeur, son pronostic est sombre, avec une survie à 5 ans inférieure à 15%, tous types et tous stades confondus. Le paradoxe de ce cancer est qu'il fait des ravages alors qu'il est accessible à la prévention primaire, vu que son principal facteur de risque, le tabac, soit clairement identifié et évitable. La plupart des CB sont des carcinomes dérivés de cellules épithéliales [33], [34].

1.2 Les signes et les symptômes du CB

Aucun signe ou symptôme ne permet de diagnostiquer spécifiquement le CB [35], [36]. Certains symptômes observés chez les patients atteints de CB se retrouvent également chez les personnes qui fument ou qui souffrent d'autres troubles, y compris des infections des voies respiratoires supérieures. Les signes et symptômes sont liés à la taille et à l'emplacement de la tumeur primaire et à la présence d'une maladie métastatique.

2.2.1 Les symptômes d'un CB primitif

Les symptômes courants comprennent la toux, l'hémoptysie, la respiration sifflante et la dyspnée, bien qu'il ne soit pas rare qu'une lésion soit découverte par radiographie thoracique chez un patient asymptomatique. Des symptômes supplémentaires peuvent apparaître lorsque les lésions s'agrandissent et commencent à se propager. La croissance dans une bronche conduit souvent à une toux et une respiration sifflante et produit parfois du stridor. L'hémoptysie est généralement légère et consiste en des expectorations striées de sang. L'obstruction des voies respiratoires peut également entraîner une pneumonie et de la fièvre. L'atteinte d'une plèvre peut produire une douleur pleurétique, ainsi qu'un épanchement pleural. Les signes supplémentaires associés à la propagation locale comprennent le syndrome de la veine cave supérieure (avec œdème au visage, au cou et aux épaules), dû à la compression de la veine cave supérieure par une tumeur grossissante, et le syndrome de Pancoast (douleur à l'épaule ou au bras), dû à la compression du plexus brachial par extension d'une tumeur apicale. L'élargissement de la tumeur ou des ganglions médiastinaux peut entraîner une pression sur le nerf laryngé, entraînant un enrouement. Diverses paralysies nerveuses peuvent également survenir [37].

2.2.2 Les symptômes d'un CB dans le cas d'une métastase

Les symptômes de la maladie métastatique sont liés à l'emplacement de la tumeur. Les sites les plus courants de métastases à distance sont le foie, le cerveau, les os et les glandes surrénales. Les patients atteints d'une atteinte cérébrale peuvent avoir des maux de tête, une diminution de

la capacité mentale, des convulsions et même des signes d'encéphalopathie. Les lésions osseuses sont généralement très douloureuses. Les lésions hépatiques peuvent entraîner des douleurs abdominales et éventuellement une jaunisse. Les symptômes non spécifiques de la maladie métastatique comprennent la fatigue et la perte de poids. L'implication d'une plèvre peut produire une douleur pleurétique, ainsi qu'un épanchement pleural [37].

2.3. Le traitement du CB

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les CB : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associer les uns aux autres.

Les CBPC sont caractérisés par leur mauvais pronostic leur temps de doublement court et leur chimiosensibilité primaire ; ils ne relèvent pas d'un traitement chirurgical [34], [38].

Les CBNPC peuvent relever d'une chirurgie d'exérèse pour les cancers localisés, d'une radiothérapie pour les cancers localement avancés et d'un traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie) pour les cancers métastatiques [34].

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend du type histologique, du stade de la maladie et de l'état clinique du patient. Dans tous les cas, une aide au sevrage tabagique est nécessaire [34]. Les soins de support doivent être systématiques dès le diagnostic. Une évaluation moléculaire à la recherche d'une mutation de *l'EGFR*, et d'un réarrangement de *ALK* ou de *ROSI*, est recommandée pour les adénocarcinomes de stade IV. Les décisions thérapeutiques doivent être validées en réunion de concertation pluridisciplinaire [38].

2.3.1. La chirurgie d'exérèse

Il s'agit du seul traitement curatif du CBNPC, il ne s'envisage que dans la situation où l'on peut espérer une exérèse tumorale complète et cela concerne tous les stades I et II, certains stades IIIA et exceptionnellement les stades IV avec métastase unique accessible à la chirurgie. Lors de l'intervention, il est indispensable de réaliser un curage ganglionnaire médiastinal homolatéral, permettant de réaliser une classification TNM postopératoire pTNM [34].

2.3.2. La chimiothérapie

Les agents les plus utilisés sont les sels de platine, la vinorelbine, la gemcitabine, les taxanes, l'etoposide et l'ifosfamide. Il existe aussi les thérapeutiques ciblées (inhibiteurs des récepteurs tyrosine-kinase et anti *VEGF*). Des médicaments sont en cours d'évaluation ou d'homologation pour le CB [31].

2.3.3 La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement localisé des cancers. Elle utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier [34].

2.3.4 L'immunothérapie

C'est un nouveau traitement visant à stimuler les défenses immunitaires du patient contre les cellules cancéreuses. Cette thérapie est aujourd'hui intégrée dans divers protocoles thérapeutiques [31].

2.3.5. La thérapie ciblée dans le CB

C'est une thérapie qui cible les voies de signalisation impliquées dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Ce changement de perspective est lié à la connaissance sans cesse approfondie de ces mécanismes, qui trouve ainsi une conséquence thérapeutique importante. Ce domaine agit sur trois étapes différentes de la division cellulaire : l'inhibition du signal de transduction cellulaire, l'inhibition de l'angiogenèse, et la modulation de l'apoptose. Un nombre croissant d'agents ciblant ces voies de signalisation est actuellement disponible sur le marché ou en cours de développement, pour le CB les marqueurs moléculaires les plus étudiés sont :

- Une mutation activatrice de gènes de récepteurs de facteurs de croissance (*EGFR*, *HER2*) et des voies de transduction intracellulaires : *KRAS/BRAF/MEK* et *PIK3CA/AKT/mTOR*.
- Une translocation des gènes *ALK*, *ROSI*, et *RET*.
- Des amplifications de gènes ou une surexpression de protéines membranaires (*MET*) [39].

Cliniquement, les molécules approuvées et utilisées en routine dans le traitement des CBNPC sont des anti-*EGFR* et anti-*ALK*.

D'autres marqueurs moléculaires sont utilisés dans la thérapie ciblée : *HER2*, *RAS*, *MET*, *mTOR*, *ROSI* et *RET* [39]. (voir **Annexe 01**)

2.4. Le pronostic du CB

Le pronostic du CB est très péjoratif, il est la première cause de mortalité par cancer en Algérie et dans le monde. La fréquence d'incidence du CB est proche des fréquences de la mortalité. La survie est à 5 ans tous stades confondus : 10% [34].

2.4.1. Le pronostic du CBNPC

Le CBNPC est un cancer de mauvais pronostic. Guérison possible uniquement en cas

d'exérèse chirurgicale complète, rarement réalisable, car 70% des CBNPC sont diagnostiqués aux stades III ou IV.

La survie moyenne à 5 ans dépend du stade :

70% pour stade IA,

55% pour IB et IIB,

40% pour IIB,

25% pour IIIA,

-5% pour stade IIIB ou IV [34].

2.4.2. Le pronostic du CBPC

Son pronostic est beaucoup plus péjoratif que celui du CBNPC, à cause de rechutes quasi inéluctables mêmes après rémission complète. Il se caractérise par l'apparition d'une chimiorésistance. La survie moyenne à 5 ans dépend de la tumeur si elle est localisée au thorax ou disséminée, les fréquences sont 15% (médiane de survie 18 mois) et moins de 5% (Médiane de survie 9 mois), respectivement [34].

3. L'oncogénèse du CB

Le cancer primitif du poumon se développe à partir des cellules constituant les bronches, moins souvent à partir des cellules des bronchioles ou des alvéoles pulmonaires pour cela nous parlons du cancer bronchique ou bronchopulmonaire plutôt que du poumon.

Après des dizaines d'années d'exposition répétée aux multiples carcinogènes inhalés contenus dans la fumée de tabac ou autres origines, des cellules de la muqueuse respiratoire peuvent accumuler de nombreuses mutations et des modifications cytogénétiques ou / et épigénétiques qui induisent la répression des gènes suppresseurs de tumeurs (*Rb*, *p53*) et/ou l'activation des oncogènes (*myc*, *EGFR*, *VEGF*) conférant progressivement un phénotype malin à des cellules bronchiques [4], [38], [40]. Cependant, seul un petit nombre de ces lésions progressent vers un cancer invasif et la majorité d'entre elles restent latentes et même régressent. Il y a peu de données informatives concernant la séquence des altérations génétiques conduisant au CB.

4. L'histopathologie du CB

L'analyse histologique systématique des résections chirurgicales du CB a permis de confirmer l'existence d'un vrai continuum lésionnel au niveau de l'épithélium de l'arbre bronchique, allant de l'hyperplasie basale au carcinome invasif en passant par des stades de métaplasie malpighienne, dysplasie légère, modérée et sévère, puis de carcinome *in situ* [41].

La plupart des CB sont des carcinomes (les autres types histologiques représentent moins de 1 % des cas). Ces carcinomes se développent à partir de l'épithélium bronchique des voies respiratoires larges et moyennes, et des alvéoles pulmonaires [41]. La classification histologique du carcinome pulmonaire repose sur la composante la plus différenciée, c'est-à-dire se rapprochant le plus du tissu normal (malpighies, glandulaire ou neuroendocrinienne) [23]–[25].

4.1. La classification histopathologique de l'OMS

La classification histopathologique de l'OMS qui a été présente depuis les années 1950 est une classification qui a pour but la classification des tumeurs en se basant principalement sur leurs caractéristiques microscopiques, des types cellulaires identifiables morphologiquement et des aspects histologiques tels qu'ils sont observés en microscopie optique à l'aide de techniques de coloration classiques. Cette classification permet de délivrer un diagnostic aboutissant à l'inclusion des patients dans des protocoles thérapeutiques et sert de base aux études épidémiologiques et biologiques [42].

Des versions mises à jour de cette classification sont publiées régulièrement dans le but d'inclure les nouvelles connaissances obtenues grâce aux études et des techniques qui visent à mieux connaître et préciser le type histologique et en plus qui cherchent de nouvelles cibles thérapeutiques plus personnalisées et efficaces. La plus récente révision de la classification histopathologique OMS du CB est publiée en 2015 [40], [43], [44]. [45]. Les changements majeurs sont l'ajout d'un nouvel accent sur les études génétiques, en particulier l'intégration des tests moléculaires pour aider à personnaliser les stratégies de traitement pour les patients atteints d'un CB avancé, [40], [43]–[46]. Les détails de la classification OMS 2015 sont présents dans les **Annexes 02 - 04**.

4.2. Les principaux types histologiques du CB

4.2.1. Les carcinomes non à petite cellule (CBNPC)

Ils sont généralement sous-catégorisés en adénocarcinome (ADK), carcinome épidermoïde (EPD) et carcinome à grandes cellules [47].

- **Les adénocarcinomes (ADK)**

Ils sont la classe majoritaire des CBNPC avec 40 à 50%. Les ADK sont localisés préférentiellement en périphérie du poumon, mais ils peuvent aussi être proximaux. En IHC, ces cancers sont classiquement positifs pour un marquage par le Thyroid Transcription Factor-1 (*TTF1*). Ils sont associés à une mutation d'*EGFR* dans 10% des cas, à un réarrangement de

ALK dans 5% des cas et à un réarrangement de *ROS1* dans 1% des cas [38], [48], [40], [49].

Les détails de la classification des ADK sont en **Annexe 02**.

- **Les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes (EPD)**

Les EPD sont des tumeurs de localisation proximale préférentielle (bronches lobaires ou segmentaires) [38]. Les carcinomes malpighiens sont qualifiés de bien, moyennement ou peu différenciés. Ce type histologique représente approximativement 30% des CB [32], [47]. (**Annexe 02**)

- **Les carcinomes à grandes cellules**

Le groupe des carcinomes à grandes cellules ne peut être diagnostiqué que dans une tumeur réséquée chirurgicale [43].

4.2.2. Les carcinomes neuroendocrines ou à petites cellules (CPC)

Cette catégorie représente des tumeurs neuroendocrines de haut grade constituées de cellules de petite taille. Ils représentent 20% des carcinomes pulmonaires [23], [31], [38]. (**Annexe 03**)

En plus des deux grands types histologiques principaux (CBNPC) et (CBPC). D'autres types histologiques rares sont existants. (**Annexe 02**)

5. La Classification pathologique TNM/AJCC 8^{em} édition (2017)

Le système TNM est la classification de référence pour les cliniciens et les pathologistes pour évaluer l'ampleur de la propagation d'un cancer, régulièrement révisé depuis 1950 [50], [51]. Elle permet de définir le stade histopathologique d'extension d'une tumeur après examen macroscopique et microscopique de la pièce de résection (**Tableau I et II**). De même que la classification histologique, le système pTNM est une base indispensable pour la mise en place de protocoles thérapeutiques adéquats, mais aussi à toute étude épidémiologique [23], [25].

Tableau I. La classification TNM 2017 [38], [51]**Tumeur primitive (T)**

Tx : Tumeur ne peut être évaluée sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive.

Tis: Carcinome in situ.

T1 : Tumeur \leq 3 cm dans sa plus grande dimension, viscérale, sans évidence.

T1a : Tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension.

T1b : Tumeur $>$ 1 cm, mais \leq 2 cm dans sa plus grande dimension.

T1c : Tumeur $>$ 2 cm, mais \leq 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : Tumeur $>$ 3 cm, mais \leq 5 cm dans sa plus grande dimension,

T2a : Tumeur $>$ 3 cm, mais \leq 4 cm dans sa plus grande dimension.

T2b : Tumeur $>$ 4 cm, mais \leq 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : Tumeur $>$ 5 cm, mais \leq 7 cm.

T4 : Tumeur $>$ 7 cm avec :

- Présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe homolatéral (différent de celui de la tumeur primitive).

- Envahissement direct d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène.

Envahissement ganglionnaire (N)

Nx : L'envahissement ganglionnaire n'a pas pu être évalué.

N0 : Absence d'envahissement ganglionnaire.

N1 : Métastase aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux.

N2 : Métastase aux ganglions médiastinaux et/ou aux ganglions sous-carénaux.

N3 : Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux.

Métastases à distance (M)

Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

M0 : Absence de métastase à distance.

M1 : Présence de métastase(s) à distance.

M1a : Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ;

M1b: Métastase extrathoracique unique.

M1c : Métastases extrathoraciques multiples, intéressant un ou plusieurs organes.

Tableau II : Les quatre stades TNM du CBNPC et la survie à 5 ans [38], [51].

Stade	T	N	M	Survie à 5 ans cTNM	Survie à 5 ans pTNM
IA1	T1a	N0	M0	92%	90%
IA2	T1b	N0	M0	83%	85%
IA3	T1c	N0	M0	77%	80%
IB	T2a	N0	M0	68%	73%%
IIA	T2b	N0	M0	60%	65%
IIB	T1a-c	N1	M0	53%	56%
	T2a-b	N1	M0		
	T3	N0	M0		
IIIA	T1a-c	N2	M0	36%	41%
	T2a-b	N2	M0		
	T3	N1	M0		
	T4	N0-1	M0		
IIIB	T1a-c	N3	M0	26%	24%
	T2a-b	N3	M0		
	T3-4	N2	M0		
IIIC	T3-4	N3	M0	13%	12%
IVA	Tout T	Tout N	M1a-b	10%%	-
IVB	Tout T	Tout N	M1c	0%	-

6. L'épidémiologie du CB

Le taux du CB a augmenté rapidement, jusqu'à devenir un problème majeur de santé publique mondiale, il se situe, par sa fréquence, au 1er rang chez l'homme et au troisième rang chez la femme [1], [52]. Les grandes tendances épidémiologiques démontrent une augmentation de la proportion de femmes, de sujets jeunes d'ADK et de non-fumeurs [53]–[56].

6.1. L'épidémiologie descriptive

L'incidence et la mortalité

- **Dans le monde**

Le CB est le cancer le plus fréquent à travers le monde, avec un nombre de nouveaux cas estimé 2 millions en 2018 (soit 11,6 % du nombre total de cancers) et un nombre de décès estimé de 1,7 million (soit 18,4 % du nombre total de décès) [1]. **(Figure 03)**

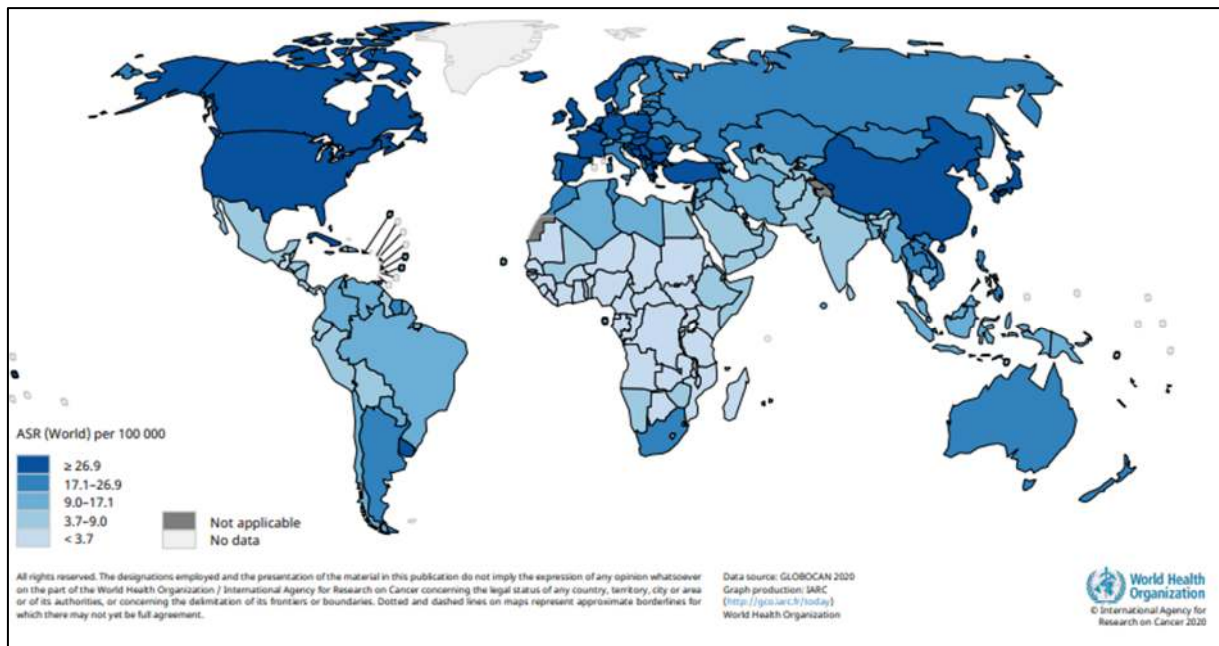


Figure 03 : Taux d'incidence estimés du CB standardisé sur l'âge (monde) en 2020, les deux sexes, tous âges [52].

- **En Algérie**

En Algérie, le cancer s'inscrit aujourd'hui parmi les nouveaux besoins prioritaires en santé publique menant à un Plan national Cancer 2015-2019.[57] En 2017, le nombre de nouveaux cas enregistrés pour toutes les localisations chez les deux sexes est de 19033, avec un taux brut de 143,3 pour 100 000 habitants, et un taux standardisé par rapport à la population mondiale de 178,0 pour 100 000 habitants [58].

Le CB est au premier rang chez l'homme suivi par le cancer du côlon rectum, le cancer de la prostate et de la vessie. L'incidence du CB est marquée par une augmentation constante chez les deux sexes. Chez l'homme entre 2014 et 2017, le taux d'incidence brut et l'incidence standardisée ont presque doublé (en 2014 : 8,6 et 12,4, respectivement / en 2017 : 17,1 et 22,0, respectivement) [58]. Cette augmentation est concomitante avec l'augmentation du tabagisme en Algérie, et au 31 décembre 2018, la prévalence quotidienne du tabagisme était de 28,1% pour les hommes et de 0,3% pour les femmes (14,3% pour les deux sexes),[57] alors que la prévalence globale était de 7,7 % en 1978 [57], [59]–[61]. Il occupe une place intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes [61].

6.2. L'épidémiologie analytique

Bien que les causes du CB soient presque exclusivement environnementales, il est probable qu'il y ait une variation individuelle importante de la susceptibilité aux carcinogènes

respiratoires. Le risque de la maladie peut être conceptualisé comme reflétant les conséquences conjointes de l'interrelation entre (1) l'exposition à des agents étiologiques (ou protecteurs) et (2) la susceptibilité individuelle à ces agents [62].

6.2.1. Le tabagisme actif

Des études récentes montrent qu'environ 15% à 24% des fumeurs à vie contracteront un CB,[63] et le tabagisme représente plus de 85% des CB dans le monde [64], [65].

L'excès de risque chez les fumeurs par rapport au risque chez les non-fumeurs est de 10 à 20 fois. Le risque relatif global chez les fumeurs reflète la contribution des différents aspects du comportement tabagique, notamment la consommation moyenne, la durée du tabagisme, le temps écoulé depuis le sevrage, l'âge de début, le type de produit du tabac et le schéma d'inhalation ainsi que l'ethnie [66].

La durée du tabagisme est le plus fort déterminant dans le risque du CB chez les hommes et les femmes. Un âge précoce de début du tabagisme est associé à un risque élevé de CB au cours de la vie. L'intensité ou la quantité de cigarettes fumées est aussi significative, mais pas autant que le nombre d'années de tabagisme. Le risque de cancer est plus important chez les consommateurs de cigarettes sans filtre que ceux avec filtre. Enfin, les études ont montré un risque accru avec une inhalation profonde comparativement aux inhalations moyennes ou légères [33], [48], [62], [66].

La composition chimique du tabac : La fumée de cigarette est un aérosol (gaz + particules), constitué de près de 4000 éléments dont une soixantaine ont été reconnus cancérigènes pour l'homme par l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (AIRC) [65], [67], dont approximativement 2500 proviennent du tabac naturel transformé, tandis que dans le reste on y retrouve toujours la nicotine (responsable de la dépendance), les goudrons et les agents de saveur, mais il en existe beaucoup d'autres composants, tels que des gaz toxiques (monoxyde de carbone, oxyde d'azote, acide cyanhydrique, ammoniac) et des métaux lourds (cadmium, plomb, chrome, mercure), des pesticides et autres composants organiques [63], [65], [68], [69]. Les carcinogènes les plus puissants sont les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) (comme le benzo-a-pyrène BaP), les Nnitrosamines (tobacco-specific N-nitrosamines (TSNAs), le plus important la 4-(méthylnitroso-mino) -1 (3-pyridyl) -1-butanone (NNK)), et enfin les amines aromatiques [63], [65], [68], [70].

L'effet des carcinogènes du tabac : Le tabagisme cause des changements génétiques dans les cellules pulmonaires, qui conduisent au développement du cancer. Les cancérigènes du tabac, tel que le NNK et BaP, peuvent se lier à l'ADN et créer des adduits à ADN. Si les adduits à l'ADN sont réparés par des enzymes de réparation cellulaire, l'ADN revient à son état normal non endommagé, mais si les adduits persistent pendant la réplication de l'ADN, un mauvais codage peut se produire, ce qui conduira à une mutation permanente de la séquence d'ADN [71]. Les cellules dont l'ADN est endommagé ou muté peuvent être éliminées par apoptose. Si les mutations se produisent dans des régions particulières de gènes cruciaux, tels que l'oncogène *KRAS* ou le gène suppresseur de tumeur *TP53*, le résultat peut être une perte de la régulation normale du contrôle de la croissance cellulaire et du développement de la tumeur, cette voie est considérée la plus impliquée dans la carcinogénèse par tabac. La nicotine et NNK peuvent également se lier directement à certains récepteurs cellulaires, conduisant à l'Activation de la sérine Thréonine Kinase (AKT) (protéine kinase B), de la protéine kinase A (PKA) et d'autres facteurs [65], [71]. Ceci, à son tour, peut entraîner une apoptose réduite, une angiogénèse accrue. D'autres voies possibles de carcinogénèse par tabac ont été identifiées (par épigénétique, promoteur de tumeurs, cocarcinogènes) [67], [68]. **(Figure 04)**

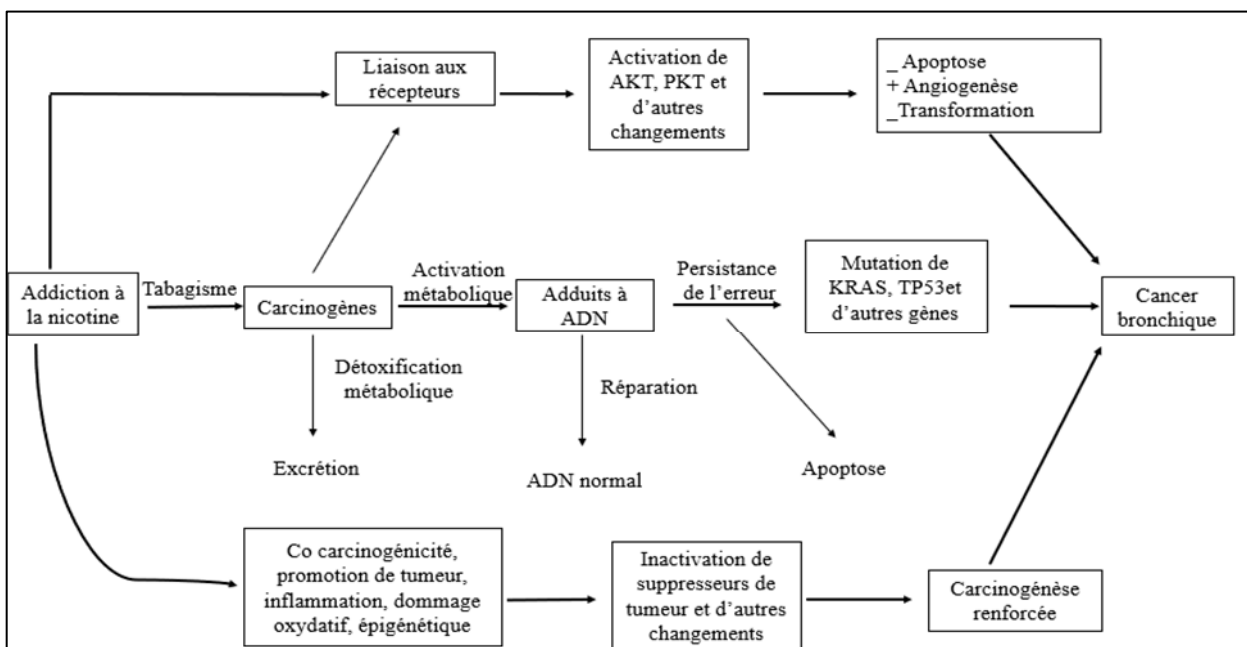


Figure 04 : Les mécanismes du CB provoqués par le tabagisme [65].

Le Cannabis : La consommation de cannabis serait aussi un facteur de risque du CB. En effet, la cigarette de cannabis dépose 5 fois plus de goudrons dans le tractus respiratoire qu'une cigarette avec filtre de taille équivalente et contient de nombreux carcinogènes dont

les PAHs et phénols à concentration plus élevée que dans la cigarette [3]. Certaines études cas-témoins menées dans 3 pays d'Afrique du Nord ont suggéré un risque de 2,4 fois plus élevé de CB chez les hommes après ajustement en fonction du tabagisme et des expositions professionnelles [72]. Une étude cas-témoins en Nouvelle-Zélande a révélé un risque de CB 5,7 fois plus élevé chez le tiers le plus élevé des consommateurs du cannabis, après ajustement pour les variables de confusion [73].

Le Sevrage : Le sevrage tabagique est bénéfique à tout âge. Il augmente l'espérance de vie et il diminue le risque de cancer en comparaison avec les fumeurs. Ainsi, plus la durée de sevrage est longue, plus le risque du CB diminue. Toutefois, même pour des périodes de sevrage de 40 ans, le risque du CB chez les ex-fumeurs reste élevé par rapport aux non-fumeurs. En plus, l'intérêt d'arrêter de fumer dépend aussi de la durée de tabagisme. En fait, pour une durée donnée de sevrage, la diminution du risque du CB augmente si la durée de tabagisme diminue [62].

6.2.2. Le tabagisme passif

Le tabagisme passif est l'inhalation par les non-fumeurs, de la fumée dégagée par un fumeur c'est un mélange complexe de fumée.

Les preuves épidémiologiques biologiques soutiennent une association causale entre l'exposition secondaire à la fumée de cigarette et le risque du CB chez les non-fumeurs [74]. Les preuves d'un risque relatif élevé dans les études originales ont été contestées sur la base à la fois d'une confusion possible due au tabagisme actif, à un régime alimentaire ou à d'autres facteurs et à un biais de déclaration possible [75], [76]. Cependant, lorsque ces facteurs ont été pris en compte, l'association a été confirmée, et l'excès de risque était de l'ordre de 20% à 25% [74], [77]. Des études ont montré un risque augmenté du CB chez les femmes non-fumeuses mariées à des hommes fumeurs ou c'est le cas aussi des personnes exposées aux fumées de la cigarette au milieu de leur travail [78], [79].

En revanche, peu de preuves ont été trouvées pour un effet de l'exposition involontaire au tabagisme chez les enfants [80], [81].

6.2.3 Les risques professionnels

D'autres facteurs environnementaux peuvent augmenter le risque du CB, essentiellement les expositions professionnelles à des composés carcinogènes, qui augmentent le risque du CB. Plusieurs études de cas-témoins ont montré que les expositions professionnelles aux facteurs carcinogènes sont responsables de 9 à 15 % du CB [3], [48], [66].

La distinction entre exposition professionnelle et exposition environnementale aux

carcinogènes est faite en fonction de la proportion des produits dans l'environnement et la profession. Il est parfois difficile de prouver une origine professionnelle, c'est pourquoi l'IARC lista les agents professionnels considérés comme carcinogènes. nous citons ci-dessous les plus importants :

- **L'amiante** : C'est le premier des carcinogènes professionnels. Son implication dans l'émergence des CB a été reconnue universellement dès 1950. Doll et al ont observé que les ouvriers manipulant les textiles ont un risque 10 fois plus que la population générale de déclarer un CB [82], [83].
- **Benzo a Pyrene** : il est retrouvé chez les travailleurs exposés au goudron ou à la combustion de coke,
- **Les métaux** : comme l'arsenic, le chrome, le cadmium, le béryllium, et le nickel.
- **Les éthers de chlorométhyle et le chlorure de vinyle.**
- **Les Cristaux de silice.**
 - **L'uranium** : Une incidence élevée de CB a été trouvée chez les mineurs d'uranium depuis longtemps.
 - **Le Radon** : Des quantités relativement importantes de radon sont présentes dans beaucoup de matériaux de construction d'origine volcanique (en particulier les sols et certains types de briques).
 - **Les rayons X et gamma** : Des radiations à plus faible transfert linéaire d'énergie (rayon X et gamma) ont été également considérées comme facteurs de risque du CB [3], [33], [48], [62], [66].

6.2.4. La pollution atmosphérique

La pollution de l'air intérieur et extérieur inquiète également les responsables de la santé publique. Pendant une journée type, un homme adulte inhale en moyen, 15 000 l d'air par jour [84]. Les carcinogènes dégagés par les industries, les centrales électriques, les véhicules motorisés, les matériaux de chauffage dont le bois et le charbon, contaminent l'air extérieur [62]. La pollution de l'air intérieur est divisée en 4 classes : produits de combustion, substances chimiques, radon et substances biologiques. Les sources de combustion incluent le tabagisme passif, mais aussi les produits de combustion des cuisinières et chauffages, surtout dans les pays en voie de développement [33], [48], [62], [66]. En 2013, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé la pollution de l'air comme une cause établie du CB chez l'homme [85].

6.2.5. Les radiations

Les études épidémiologiques de populations qui ont été exposées à de fortes doses de rayonnement montrent que le CB est l'un des cancers associés à l'exposition aux rayonnements ionisants. Les catégories de radioactives incluant le Radon 222, Plomb 210 et le Polonium 210 présent dans la fumée de tabac sont connues pour être des carcinogènes.[86] Des études épidémiologiques sur des mineurs souterrains d'uranium et d'autres minerais ont établi que l'exposition aux dérivés du radon était une cause du CB [87]–[90]. Chez les mineurs exposés au radon au cours des siècles passés, des risques de CB très élevés ont été observés. Ces risques ont diminué pour les travailleurs plus récents, mais certaines études épidémiologiques montrent encore des preuves claires du risque de cancer existant [62], [66]. Le risque élevé au CB est associé à la grande énergie et la grande masse de ces molécules capables d'endommager l'ADN des cellules de l'épithélium respiratoire [86]–[88].

6.2.6. Le régime alimentaire

Les fruits et les légumes qui sont une source riche en vitamines antioxydantes et d'autres micronutriments, en particulier les caroténoïdes, sont censés être bénéfiques à la santé en diminuant le risque du CB et d'autres cancers [91]–[95]. Certains produits diététiques, y compris la viande rouge, les produits laitiers, les graisses saturées et les lipides, ont été suggérés comme augmentant le risque du CB [92], [94]. Il existe des preuves d'un effet chimiopréventif du thé, notamment du thé vert, chez les fumeurs.[96] Cela était le sujet de plusieurs études, mais les résultats sont très controversés [48], [62], [66], [97].

Des études antérieures ont indiqué que la consommation d'alcool, en particulier la consommation de bière, avait été associée à un risque accru du CB si le tabagisme était contrôlé [98], [99]. Bagnardi et ses collègues (2015), [100] ont montré qu'il y avait une augmentation de 15% du risque du CB chez les gros buveurs par rapport aux non-buveurs ou aux buveurs occasionnels. La consommation d'alcool est liée à la mutation *p53*, ce qui suggère que l'alcool pourrait augmenter les effets mutagènes de la fumée de cigarette dans les poumons [101].

7. La génétique du CB

7.1. La Susceptibilité individuelle

La susceptibilité génétique au CB a longtemps été postulée. Des études épidémiologiques de types cas-témoins et cohortes ont montré que l'histoire familiale augmente le risque du CB [33]. Une méta-analyse qui a inclus 28 études cas-témoin et 4 études de cohorte posant la question du risque familial du CB, et a conclu à un doublement du risque en cas d'antécédent familial de

CB, et ce quel que soit l'histoire tabagique personnelle [102]. Une association entre le risque du CB chez les proches de premier degré et l'histoire familiale a été démontrée lorsque le diagnostic a été fait dans la tranche d'âges de 40 à 59 ans par rapport aux personnes plus âgées, ce qui suggère que les facteurs génétiques sont plus importants quand le cancer survient à un âge précoce [103]. Les études biologiques ont montré que les variabilités individuelles touchant les deux étapes de détoxification de carcinogènes pourraient être responsables de la prédisposition au CB [33], [65], [68]. D'autres études ont identifié des polymorphismes dans diverses enzymes telles que les enzymes du cytochrome p450 et les gènes de réparation de l'ADN [113], ainsi que des mutations germinales dans l'*EGFR* [104].

Pour étudier la génétique moléculaire du CB, il est important de distinguer ses deux volets principaux : les altérations somatiques (elles se trouvent seulement dans les cellules tumorales) et les altérations de prédisposition (elles sont germinales qui, se trouvent dans toutes les cellules du corps, elles se subdivisent en familiales et sporadiques) [105]–[108].

7.2. Les altérations somatiques

Sont les changements qui ont eu lieu au niveau des cellules tumorales et qui résultent de l'exposition aux facteurs de risque tel que le tabac [62]. Le développement d'une tumeur bronchique nécessite l'accumulation de multiples altérations génétiques et épigénétiques (l'hypothèse de Knudson), et ces tumeurs se caractérisent par une grande diversité et complexité génétique avec relativement peu de mutations qui se produisent à haute fréquence [109]. La technologie moléculaire moderne a facilité une identification rapide et efficace de ces altérations. Une étude de séquençage d'exome à grande échelle de 31 échantillons du CBNPC a identifié 727 gènes mutés non signalés auparavant dans la littérature ou dans la base de données COSMIC [110]. L'identification de ces altérations, non seulement élargira notre compréhension de la biologie sous-jacente, mais fournira également des marqueurs moléculaires pour l'évaluation du risque de cancer, la détection précoce et la classification moléculaire [109]. Ces altérations sont classées dans deux groupes de gènes : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs conduisant à l'expansion clonale et à la transformation maligne [111]–[115].

Les gènes les plus étudiés et les plus fréquents sont :

Les oncogènes : La famille *RAS* (*KRAS*, *HRAS* et *NRAS*), La Famille *ERBB* (*EGFR*, *HER2*), *FGFR1*, *BRAF*, *MET*, la voie *PI3K / AKT / mTOR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MYC*, *MEK* et *DDR2* [109], [116]–[119].

Les suppresseurs de tumeurs : *TP53*, *PTEN*, la voie *p16-cycline D1-CDK4-RB*, *MTS1*, *LKB1* et *FHIT* [109], [116]–[119].

D'autres altérations moléculaires clés peuvent avoir lieu sur des gènes intervenant dans des fonctions considérées comme des caractéristiques du cancer, notamment l'évasion de l'apoptose et de la sénescence, l'angiogenèse, l'invasion tissulaire, et métastases.

7.3. Les altérations de prédisposition (germinales)

L'existence d'une susceptibilité génétique au CB a initialement été identifiée dans les séries de cas familiaux du CB [11], [120], [121]. Les gènes liés à cette prédisposition familiale ne sont pas connus. Par ailleurs, des études sur des jumeaux montrent clairement qu'il existe des facteurs génétiques liés à l'initiation et à la persistance du tabagisme [122]. Parmi les aspects majeurs de ce phénomène, la dépendance à la nicotine et le métabolisme des carcinogènes dérivés du tabac, c'est un nouveau domaine de recherche qui se base est l'identification des facteurs génétiques et des polymorphismes prédisposant au CB et d'oncogènes germinaux [3], [41].

Ainsi, les gènes impliqués dans la dépendance à la nicotine, nous citons les principaux, *CYP2A6*, les récepteurs de la dopamine D (1), D (2) et D (4), le transporteur de la dopamine et gènes du transporteur de la sérotonine.[123] Les gènes impliqués dans le métabolisme des carcinogènes dérivés du tabac : *ATM*,[124] *CYP1A1*,[125]–[127] *ERCC2*,[128] *GSTM1*,[129] *MDM2*,[135] *MPO*,[131] *NQO1*,[131] ou *XRCC1*, [128], [132] font l'objet de nombreuses analyses moléculaires.

La possibilité de cartographier plusieurs milliers de SNPs à l'aide de puces spécifiques, et la mise à disposition de centres de génotypage assurant une gestion rigoureuse de la qualité des données permettent la caractérisation plus complète des profils SNPs [127]. Des études de type GWAS ont permis d'identifier des régions génomiques spécifiquement associées à la maladie en comparant les SNPs des individus porteurs d'une maladie à ceux de contrôles sains.

Trois études type GWAS ont identifié trois régions chromosomiques ayant un risque accru au CB : 5p15.33, 15q25.1 et 6p21.33 [14]–[17]. Le locus 5p15.33 contenant deux gènes bien connus *TERT* et *CLPTMIL*. La région 15q25.1 possède trois gènes codant pour des récepteurs d'acétylcholine nicotinique (*CHRNA5*, *CHRNA3* et *CHRNA4*). La troisième région 6p21.33 est la région des antigènes des leucocytes humains (en abrégé, HLA, de l'anglais Human Leukocyte Antigen). Par ailleurs un autre gène, *OGGI* situé sur la région 3p26.2 est fortement incriminé dans le CBP.

8. Les gènes d'intérêt

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à trois gènes dont l'implication avec le CB a été largement discutée : le gène qui code pour la télomérase *TERT*, le gène de réparation *OGG1* et un gène qui code pour un récepteur nicotinique *CHRNA5*.

8.1. Télomérase Reverse Transcriptase (*TERT*)

Le gène télomérase reverse transcriptase (*TERT*) se situe dans la position p15.33, il code pour un ADN polymérase appartenant à la famille des transcriptases inverses [133]. Il est constitué de 16 exons codant une protéine de 1132 acides aminés (127 kDa). Dans notre étude le choix a porté sur la partie promotrice du gène, car elle possède des mutations qui sont couramment retrouvées dans différents cancers tels que le cancer de la thyroïde, les leucémies, le cancer bronchique et les glioblastomes [134]–[137]. (**Figure 05**)

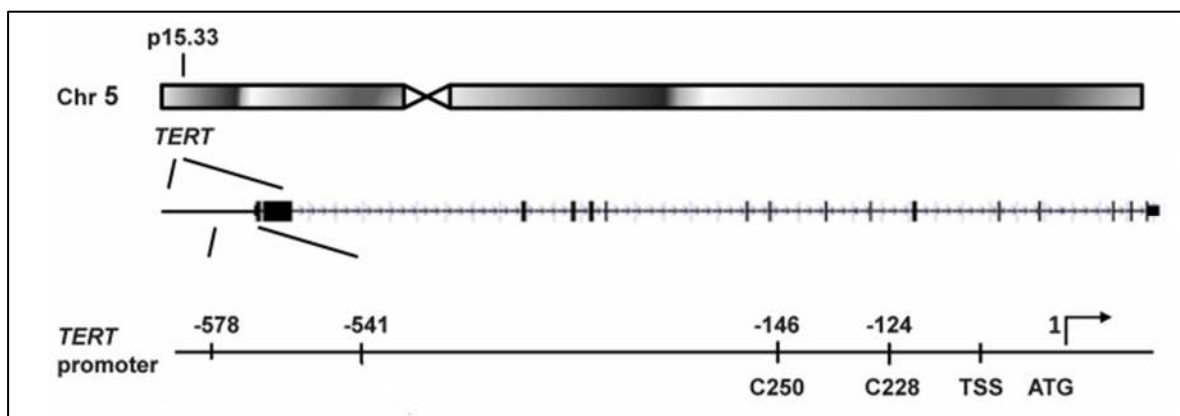


Figure 05 : Illustration schématique du locus du gène *TERT* et son promoteur [138].

8.1.1. La protéine du gène *TERT*

La protéine TERT est la sous unité de la transcriptase inverse de la télomérase qui est essentielle pour l'activité enzymatique de la télomérase et la maintenance des télomères en synthétisant la séquence TTAGGG qui termine le chromosome avec la coopération d'autres protéines [139]. Elle a un rôle essentiel dans la production d'enzymes de télomérase, la stabilité génomique et l'immortalité cellulaire [18], [140]. La télomérase est responsable de la régénération des télomères, qui est une étape vitale pour la plupart des formes de carcinogenèse, en effet, 90% des échantillons de tumeurs humaines montrent une activité télomérasique, suggérant que la régénération des télomères est une étape essentielle pour la plupart des formes de carcinogenèse [141]. L'expression de *TERT* est élevée dans les cellules souches et les cellules germinales, mais silencieuse dans la plupart des types de cellules somatiques. L'analyse in silico de la séquence de *TERT* a permis d'identifier 7 domaines très conservés (1, 2, A, B', C, D et E) caractéristiques des transcriptases inverses, elle possède également des motifs (GQ, CP,

QFP, et T) spécifiques de la télomérase ainsi qu'une courte région C terminale [142]. (**Figure 06**)

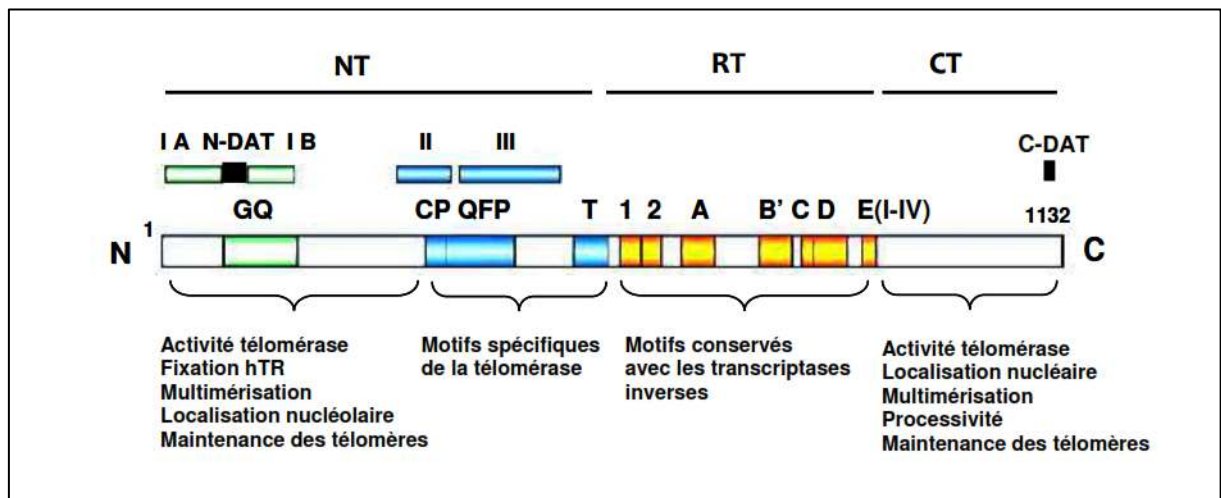


Figure 06 : Représentation schématique de la structure de la protéine TERT. NT : Nterminal, RT : Reverse Transcriptase, CT : C-terminal. 1, 2, A, B', C, D, et E (I à IV) :domaines caractéristiques des protéines à activité transcriptase inverse [143].

8.1.2. Les polymorphismes du gène *TERT*

Un nombre croissant d'études suggèrent que des mutations somatiques (-124C> T et -146C> T) et des polymorphismes au sein du promoteur *TERT* (*TERTp*) pourraient influencer le risque et le pronostic des cancers humains [144]–[150]. En particulier, le SNP rs2853669 (T > C), situé à -245 pb du site ATG de *TERT*, il est associé au risque de divers cancers notamment le CB [151], [152]. Il affecte l'activité de la télomérase et la longueur des télomères [153]–[156]. Ce SNP T349C interfère avec liaison au facteur de transcription Ets2 et abaisse l'expression de *TERT* à la fois chez les hétérozygotes T / C et les homozygotes C / C [154]. À l'heure actuelle, il a été jugé très intéressant d'étudier les inhibiteurs de la télomérase afin d'établir un protocole de chimioprévention potentielle, mais plus encore de chimiothérapie [157].

8.2. 8-Oxoguanine DNA Glycosylase (*OGGI*)

Le gène *OGGI* est situé sur la région 3p26.2 qui présente fréquemment une perte d'hétérozygotie dans plusieurs cancers humains, il comprend 8 exons [158]. Ce gène code pour l'enzyme responsable de l'excision de la 8-oxoguanine, un sous-produit de la base qui apparaît à la suite d'une exposition à l'oxygène réactif [159].

8.2.1. L'ARNm et la protéine du gène *OGGI*

L'épissage alternatif de la région 5'-terminale de ce gène peut produire deux isoformes selon le dernier exon de la séquence, et donnant des protéines de 345 et 424 acides aminés avec des poids moléculaires de 39 kDa (*OGGI* Alpha avec 7 exons) et 47 kDa (*OGGI* Béta 8 exons),

respectivement [160]. Les deux isoformes ont en commun une extrémité N terminale au niveau de laquelle il se présente un motif MTS (pour Mitochondrial Targeting Sequence) de localisation mitochondriale, mais divergeant par leur extrémité C-terminale incluant ou pas un motif NLS (pour Nuclear Localisation Signal). La signification biologique de ce polymorphisme n'a pas encore été élucidée [46]. Cependant, la forme de la protéine hOgg1 alpha semble être la plus abondante et localisée dans le noyau et les mitochondries contrairement à hOgg1 Beta située exclusivement dans les mitochondries [161].

On retrouve chez toutes les protéines Ogg1 identifiées, deux motifs de fixation à l'ADN, le motif très conservé du site actif hélice-épingle à cheveux-Hélice-K/PDV (HhH étant caractéristique de la superfamille Nth) ainsi que d'autres régions très conservées dont les fonctions ne sont pas encore connues [162]. Ce gène code pour l'enzyme responsable de l'excision de la 8-oxoguanine (via la voie de réparation BER). Le 8-OxoG pourrait être responsable des mutations qui conduisent à la carcinogenèse. Cette protéine est une glycosylase d'ADN 8-OxoG / AP lyase (DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase) bifonctionnelle [158], [163]. (Figure 07)

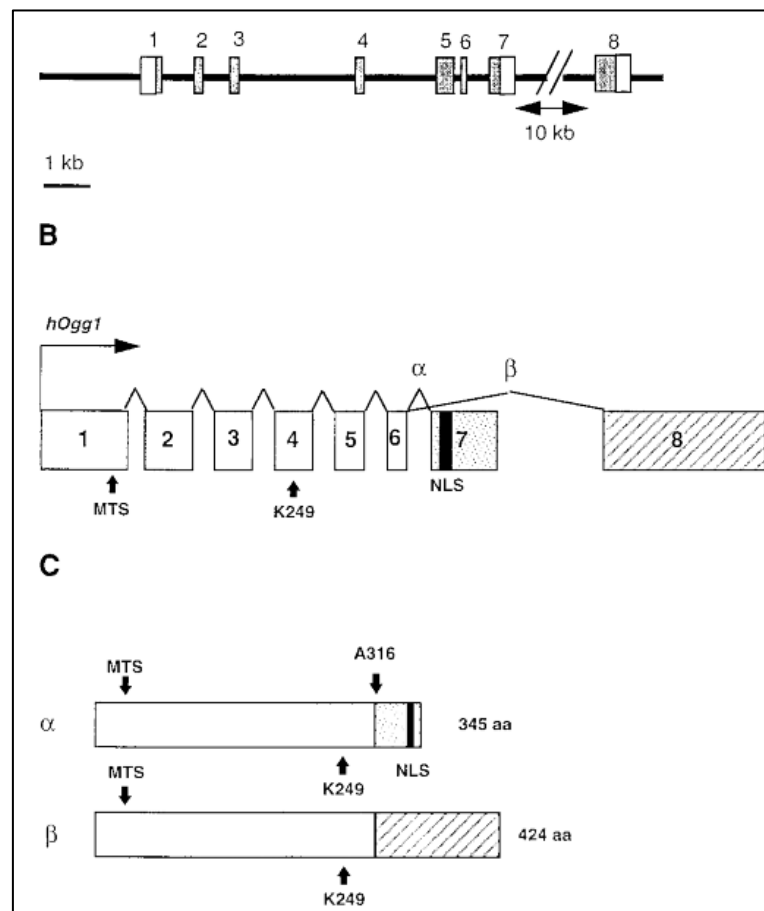


Figure 07 : Représentation génomique du gène humain *OGG1*, ses ARNm (B : Épissage alternatif) et ses protéines (C) [164].

8.2.2. Les polymorphismes du gène *OGG1*

Plusieurs polymorphismes du gène *OGG1* correspondant à une substitution d'acide aminé ont été enregistrés, le polymorphisme Ser326Cys est le plus communément répandu [162], [165]. Il y a d'autres polymorphismes moins fréquents que Ser326Cys, comme Ogg1-Arg46Gln (deux fois moins efficace) et Ogg1-Arg154His retrouvé dans les cancers du rein et de l'estomac) [20], [163], [166], [167].

8.3. Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 5 (*CHRNA5*)

Le Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 5 Subunit est un gène appartenant à la famille des récepteurs nicotiques de l'Acétylcholine Neuronale CHRNA, il est composé de six exons. Il est situé dans la région 15q25.1 [168].

8.3.1. La protéine du gène *CHRNA5*

Le *CHRNA5* code pour une protéine nAChR α 5 constituée de 468 acides aminés et d'un poids moléculaire de 53 kDa. C'est une sous-unité (α 5) du récepteur d'acétylcholine nicotinique (nAChRs) et un membre d'une superfamille de canaux ioniques spécifiques d'un ligand qui assure la transmission de signal rapide aux synapses.[169] Chaque protéine nAChR est constituée d'une combinaison de cinq sous-unités, habituellement deux sous-unités alpha (α) et trois sous-unités bêta (β). De nombreuses combinaisons différentes sont possibles et les caractéristiques de chaque protéine nAChR dépendent des sous-unités qu'elle contient. Les mutations dans ce gène ont été liées à la susceptibilité au CB[170]. (**Figure 08**)

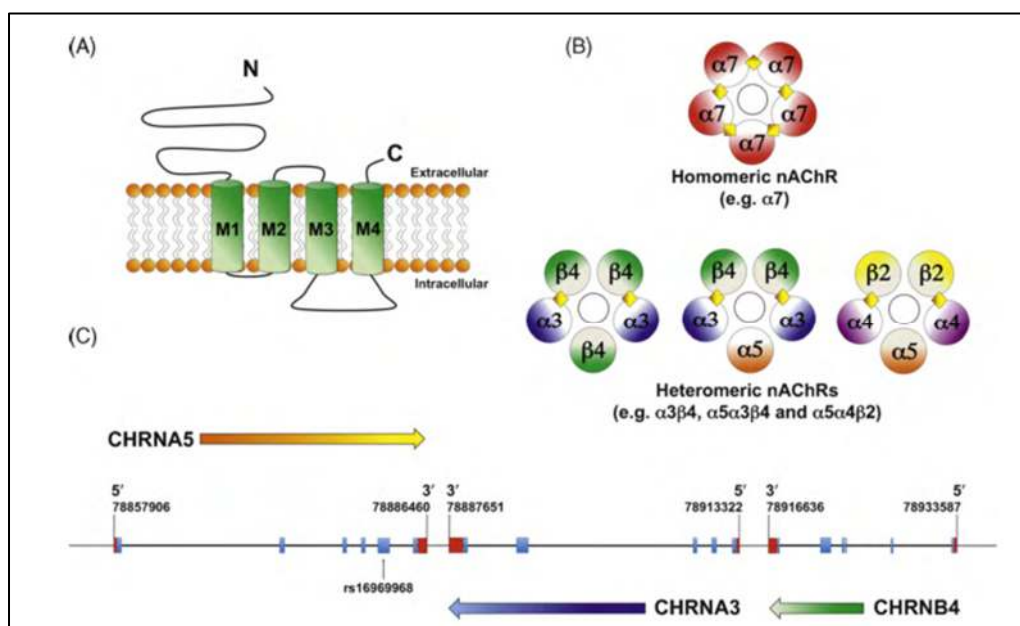


Figure 08 : Structure du *CHRNA5* et son produit.(A) Représentation schématique d'une sous-unité nAChR individuelle.(B) Exemples de sous-types de nAChR homomères et hétéromères. (C) Représentation schématique du cluster de gènes humains *CHRNA5* / A3 / B4.

8.3.2. Les polymorphismes du gène *CHRNA5*

Les récepteurs de l'acétylcholine peuvent se lier aux substances cancérigènes du tabac, comme la nicotine et les nitrosamines, dans le corps, par la suite, les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine activés peuvent favoriser la conversion tumorigène des cellules, l'angiogenèse et la croissance cellulaire, contribuant ainsi au développement de la tumeur.[168]

Nombreuses études de GWAS ont démontré un risque accru au CB associé aux SNPs de *CHRNA5* essentiellement rs16969968, situé dans la région codante, au niveau de l'exon 5 qui conduit à une substitution d'acide aminé (D398N) dans la deuxième boucle intracellulaire de la protéine.[14]–[17] (**Figure 09**)

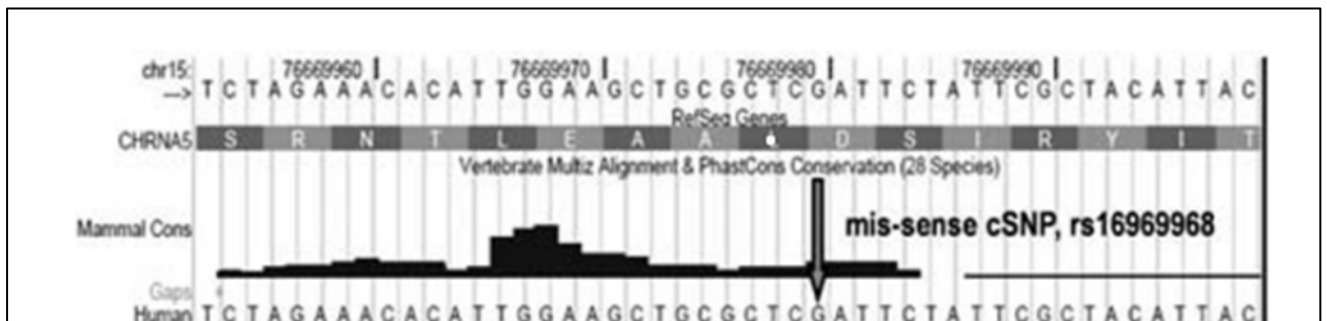


Figure 09 : Représentation génomique du polymorphisme rs16969968 de *CHRNA5*.

Patients et méthodes

La démarche méthodologique

Il s'agit d'une étude descriptive transversale de type cas témoin sur la population de l'Est algérien, réalisée entre la période de juin 2015 et juillet 2016, et portant sur le cancer bronchique, les patients et les témoins inclus dans cette étude ont été recrutés au niveau de différents services, dans différents Centres Hospitalier Universitaire (CHU) :

- CHU de Constantine CHUC, Service d'oncologie, Service de pneumologie et Service de chirurgie thoracique.
- CHU de Sétif , Service de pneumologie et centre de transfusion sanguine.
- CHU de Batna, Service de pneumologie et centre de transfusion sanguine.
- Le Centre Anti Cancer (CAC) de Batna.
- Le CAC d'Annaba.
- La clinique privée Alfarabi à Annaba, service de radiologie.

Les objectifs de cette étude sont la détermination de l'association de polymorphismes distincts de trois gènes différents (*TERT*, *CHRNA5* et *OGGI*) dans l'apparition du CB.

1. Les patients et les témoins

1.1. Les critères d'inclusion et d'exclusion

L'échantillon de notre étude est subdivisé en deux groupes : un groupe des patients atteints du CB et un groupe des témoins présumés en bonne santé pris au hasard. Des critères d'exclusion et d'inclusion ont été établis pour chaque groupe.

1.1.1. Les patients

Les sujets inclus dans notre étude sont tout patient ayant un CBNPC confirmé par une analyse histologique, tout âges confondus, homme ou femme, habitant dans l'Est algérien.

Les sujets exclus dans notre étude sont tout patient :

- Ayant un autre type histologique du CB que le CBNPC.
- N'ayant pas répondu au questionnaire, en cas de manque d'information.
- Patients immunodéprimés (l'extraction de l'ADN a échoué).

1.1.2. Les témoins

C'est une population générale de référence.

Les sujets inclus : Femme ou homme sain présumé indemne de tout type de cancer, habitant à l'Est Algérien et âgé entre 25 et 80 ans.

Les sujets exclus : Les sujets présentant des antécédents personnels du CB ou autres types de cancer ou tumeur bénigne.

Ce qui concerne le facteur-tabac, pour faute d'informations chez nos témoins et vu le rôle

primordial de ce dernier dans l'apparition du CB. Nous avons comparé les données de nos patients avec un groupe de témoins recrutés à partir de la base de données utilisées dans une étude réalisée par Oudjehih et *al.* 2020 [171] au niveau de la wilaya de Batna et qui a été mise gracieusement à notre disposition.

Description de la base de données de Oudjehih et *al*

Dans le cadre de l'étude intitulée : Tabac non fumé et cancers des voies aérodigestives supérieures, étude cas-témoins wilaya de Batna 2008-2011. Elle a recruté 384 témoins (192 des témoins hospitaliers et 192 des témoins provenant de la population générale). Nous avons inclus dans notre groupe de témoins (spécial tabac) que les personnes les mieux appariées selon âge et sexe à notre groupe de patients. Pour éliminer tout risque de biais ou d'interaction de l'effet d'autres facteurs.

Les phénotypes du tabagisme :

Un non-fumeur : est un individu qui a fumé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie,

Un ex-fumeur : est un individu qui a arrêté le tabac ≥ 1 an avant le diagnostic du CB [172].

La consommation quotidienne du tabac a été stratifiée en trois niveaux : les fumeurs **légers**, consomment de 1 à 10 cigarettes par jour (cpj). Les fumeurs **modérés**, consomment de 10 à 20 cpj, les **grands** fumeurs, consomment plus de 20 cpj [173].

1.2. Les consentements et les questionnaires

1.2.1. Le consentement

Des consentements éclairés ont été signés par tous les patients et les témoins. (**Annexe 05**)

1.2.2 Le questionnaire

Une base de données Excel a été constituée à partir d'un questionnaire réalisé soit directement par un interrogatoire avec le patient présentant un CBNPC (ou un parent) ou indirectement à partir de son dossier médical. Ce questionnaire comprend tous les renseignements nécessaires sur les sujets de la population étudiée : âge, sexe, fonction, wilaya, type histologique, symptômes, antécédents personnels et familiaux, habitudes tabagiques et alcooliques, stade TNM, type de traitement dont le patient a bénéficié. (**Annexe 06**)

1.3. Le recueil du matériel biologique

Nous avons extrait l'ADN à partir des prélèvements du sang périphérique des patients et des témoins pour le génotypage des trois gènes étudiés.

2. Les méthodes

Le prélèvement sanguin est recueilli dans un tube de type Vacutainer à EDTA (Ethylen-Diamine_Tetra-acetic Acid, anticoagulant et un inhibiteur des nucléases) en quantité de 6 à 8 ml du sang sous vide. Les tubes sont conservés à une température de 4°C jusqu'au moment de leur utilisation. (pendant une semaine à 15 jours)

Dans cette partie de l'étude, nous commençons par l'extraction de l'ADN et pour le génotypage des trois gènes, deux techniques différentes ont été utilisées, Polymerase Chain Reaction PCR en temps réel TaqMan (pour les gènes *OGG1* et *CHRNA5*) et PCR suivie d'un séquençage Sanger pour le gène *TERT*. L'extraction de l'ADN a été réalisée dans le laboratoire de biologie moléculaire au sein du CHU de Constantine, et les autres techniques au laboratoire de recherche translationnelle biopathologie moléculaire, plateforme de biologie moléculaire, à l'institut Gustave Roussy, Paris.

2.1. L'extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN dans notre étude repose sur la méthode d'extraction au NaCl qui n'utilise pas des solvants organiques. Les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN.

Le principe

L'ADN de chaque patient est extrait à partir de leucocytes du sang périphérique recueillis dans un tube EDTA, suivant la technique au NaCl. Ainsi, les leucocytes sont séparés du sang total par une lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) et une protéinase K. ainsi, l'ADN nucléaire est libéré dans le milieu est associé aux différentes protéines qui seront éliminées par une précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse. (Annexe 07)

2.1.1. L'estimation de la qualité et de la quantité d'ADN

- L'estimation qualitative

La contamination de l'ADN extrait par des protéines a été appréciée en mesurant la densité optique des extraits à 260 et 280 nm qui correspondent, respectivement, aux longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines, le rapport de DO à 260 nm sur la DO à 280 nm a été effectué pour s'assurer de la pureté d'ADN de toute contamination par des protéines ou d'ARN.

- Si le rapport DO_{260}/DO_{280} est compris entre 1.6 et 2 \Rightarrow l'ADN est suffisamment pur.
- Si le rapport $DO_{260}/DO_{280} > 2 \Rightarrow$ l'ADN est contaminé par les ARN.
- Si le rapport $DO_{260}/DO_{280} < 1,6 \Rightarrow$ l'ADN est contaminé par les protéines.

Tous les tubes de l'ADN pur sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom associé à la numérotation 1, 2, 3, 4... du plus ancien aux plus récents, et rangés et classés dans une boîte identifiée, conservés à -20°C jusqu'à utilisation, et dans le cas de contamination, une réextraction est nécessaire pour un bon usage.

- **L'estimation quantitative**

Pour cette mesure le spectromètre/ NanoDrop™ One a été utilisé, c'est un spectromètre UV-Visible compact et autonome, développé pour l'analyse de microvolume (1-2 μl) d'acides nucléiques purifiés. Il est capable de mesurer des échantillons hautement concentrés sans devoir les diluer. Les données sont présentées sous forme de spectre. Cette étape confirme les résultats de l'étape précédente. (**Annexe 08**)

2.1.2. La dilution de l'ADN pur

Les concentrations obtenues de la quantification de l'ADN par le NanoDrop sont très variées (de 0.2 $\text{ng}/\mu\text{l}$ à 11362 $\text{ng}/\mu\text{l}$). Pour réaliser le reste des analyses, le protocole exige une concentration de 5 $\text{ng}/\mu\text{l}$ donc une série de dilutions a été effectuée pour aboutir à une concentration homogène pour tous les échantillons de 5 $\text{ng}/\mu\text{l}$.

Le principe

Le procédé de dilution consiste à obtenir une solution de concentration inférieure à la solution de départ. La dilution n'affecte pas la quantité de matière de soluté : disant que : **n' (finale) = n (initiale)**

La concentration est égale à :

$$C = n / V = \text{nombre de moles} / \text{volume en Litre}$$

$$n' = n \Rightarrow C' \times V' = C \times v$$

\Rightarrow

$$v = \frac{C' \times V'}{C}$$

v : Le volume à pipeter de l'ADN pur.

C : La concentration de l'ADN pur.

V' : Le volume de la solution diluée (50 μl).

C' : La concentration finale de la solution diluée (5 ng/μl).

On dilue les ADN avec le tampon TE Buffer, 1X, Molecular Grade (pH 8.0).

$$V' = v + v_{TE} \implies v_{TE} = V' - v$$

Les dilutions des ADN ont été effectuées sur des plaques identifiées et orientées de 96 puits (dont le plan de la plaque est réalisé préalablement). Une fois les dilutions sont réalisées, les plaques sont couvertes puis passées au vortex puis centrifugées pendant 30 secondes et puis conservées à +4 °C.

2.2. Le génotypage de *CHRNA5* et *OGG1*

Pour la mise en évidence du génotype des polymorphismes rs16969968 *CHRNA5* et rs1052133 *OGG1*, nous avons utilisé la technique PCR en temps réel TaqMan.

Le principe

Une amplification PCR contenant le SNP à génotyper est réalisée, en ajoutant une petite sonde qui se fixe au niveau du SNP. Cette sonde est marquée de chaque côté par un fluorochrome (rapporteur et quencher), de sorte que le rapporteur n'est fluorescent que lorsqu'il est séparé physiquement du quencher. Lors de sa progression le long de la matrice pendant la phase d'élongation de la PCR, la Taq polymérase dégrade l'extrémité 5' de la sonde lorsqu'elle la rencontre. Cela libère le rapporteur, qui devient alors fluorescent. Si l'allèle au SNP ne correspond pas au nucléotide présent sur la sonde, celle-ci n'est pas complètement hybridée, et n'est donc pas dégradée. En pratique, nous utilisons un mélange de deux sondes, marquées avec des fluorochromes émettant dans des longueurs d'onde différentes, et qui sont chacune complémentaire de l'un des allèles attendus au SNP. C'est donc le rapport des intensités de fluorescence aux deux longueurs d'onde qui permet de déterminer le génotype de l'échantillon.

2.2.1. La préparation de la PCR TaqMan

La PCR TaqMan a été effectuée sur un appareil ViiA 7 (Applied Biosystems) avec un kit de TaqMan® SNP Genotyping assays (Applied Biosystems) pour chaque polymorphisme (rs16969968 et rs1052133) qui se compose d'un seul tube prêt à l'emploi contenant :

- Deux amorces spécifiques à la séquence pour amplifier le polymorphisme d'intérêt
- Deux sondes TaqMan® MGB spécifiques à l'allèle pour détecter les deux allèles du polymorphisme d'intérêt

Chaque sonde TaqMan® MGB spécifique à l'allèle possède un colorant rapporteur à son extrémité 5 : le colorant VIC® est lié à l'extrémité 5' de la sonde de l'Allele 1, et le colorant FAM™ est lié à la fin 5 de la sonde de l'Allele 2. (Figure 10)

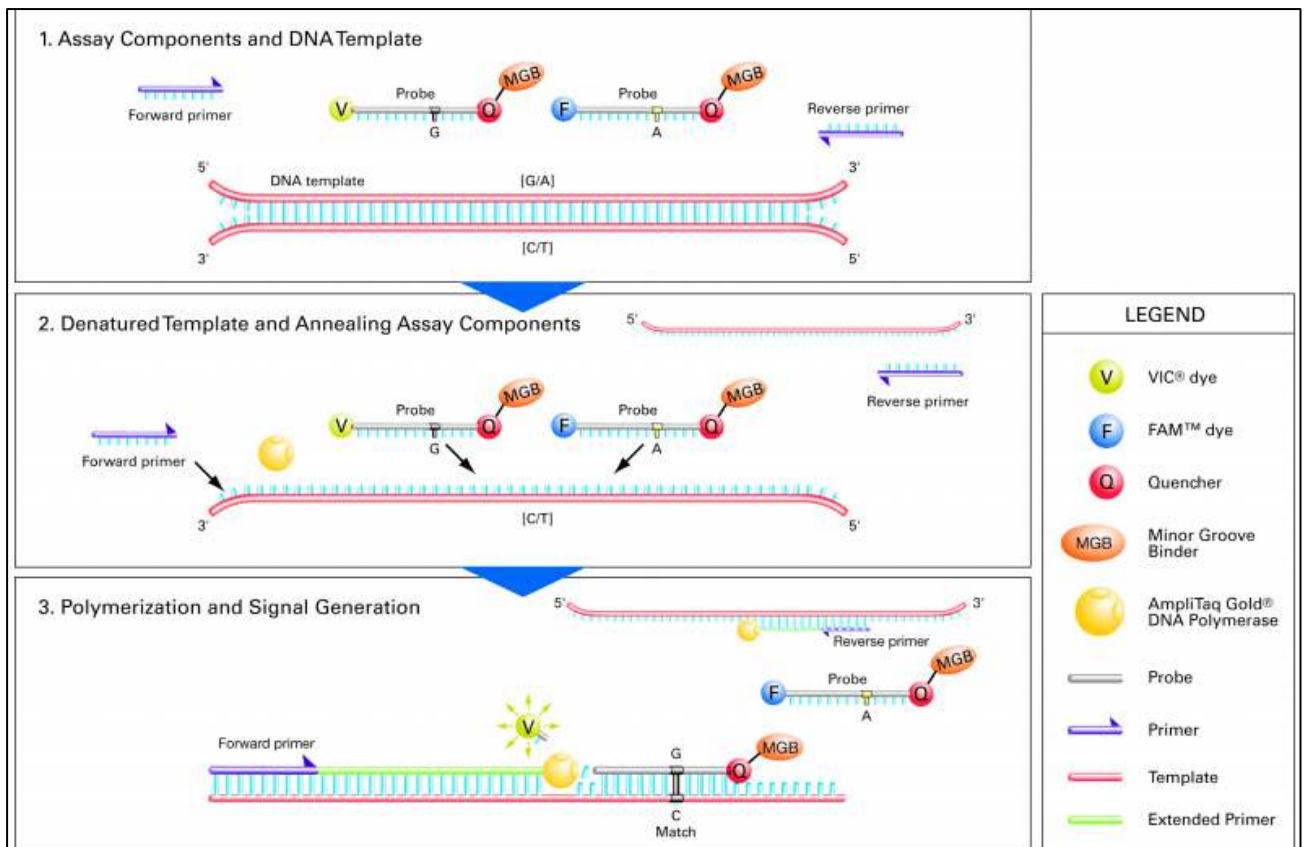


Figure 10 : Schéma représentant le principe de la PCR Taq Man

2.2.2 Les amorces utilisées

Tableau III : Les amorces utilisées dans le génotypage de rs1052133, *OGGI* et rs16969968, *CHRNA5* par PCR TaqMan

SNP	Informations sur les amorces	
rs1052133 <i>OGGI</i>	Amorce	CTGTTCAGTGCCGACCTGCGCCAAT[C/G]CC GCCATGCTCAGGAGCCACCAGCA
rs16969968 <i>CHRNA5</i>	Amorce	TAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTC[A/G]ATTC TATTCGCTACATTACAAGACA

Le tableau ci-dessous (Tableau III) possède les renseignements concernant les amorces utilisées pour les génotypes rs1052133, *OGGI* et rs16969968, *CHRNA5*.

2.2.3. Le protocole de la PCR TaqMan

Pour le génotypage par PCR fluorescente des « calibrateurs » (allèle sauvage et allèle muté) sont nécessaires. Nous avons choisi comme calibrateurs des ADN commercialisés dont le génotype été antérieurement connu. Le calibrateur allèle sauvage (allèle 1) était un sujet


homozygote sauvage (molécule fluorescente : VIC-MGB) et le calibrateur allèle muté (allèle2) était un sujet homozygote muté (molécule Fluorescente :Fam-MGB).

Un mix est préparé pour chaque polymorphisme selon **Annexe 09** et ensuite mis dans une plaque PCR de 96 puits (de 0.1 µl) 8 µl du mix préparé et 2 µl de l'ADN dilué (5ng/ µl). Nous couvrons la plaque avec un film de scellage spécifique à la PCR TaqMan.

En suite , un fichier est rempli à partir du logiciel ViiA 7 identifiant le plan de la plaque, le contrôle négatif et positif, le SNP testé et les différents génotypes du SNP.

Nous mettons en place la plaque dans le TaqMan, nous vérifions le programme (cité ci-dessous) et nous mettons en marche la PCR TaqMan (pendant environ 1 heure), une fois fini nous récupérons le fichier des résultats et nous faisons la lecture.

Conditions PCR :

		40 cycles	
			
30 sec à 60°C	10 min 95°C	15 sec à 95°C	30 sec 60°C
		1 min à 60°C	

2.3. Le génotypage du gène *TERT*

Pour la mise en évidence du génotype du promoteur *TERT*, nous avons effectué une PCR suivie par un séquençage Sanger qui consiste en la réalisation des étapes suivantes :

2.3.1. L'amplification par PCR

Le principe

La PCR est une méthode de biologie moléculaire permettant d'amplifier des séquences d'ADN cible, définies (l'Amplicon) en plusieurs millions d'exemplaires. La PCR est une réaction en chaine de n cycle successifs d'amplification, au cours desquels deux amorces dirigent l'amplification du fragment d'ADN double brin quelles encadrent. Dans un milieu réactionnel (Mix) en plus de l'ADN à amplifier il faut un couple d'amorces oligonucléotidiques spécifiques, les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dGTP,dTTP) le cation Mg^{2+} et l'enzyme Taq polymérase (résistante aux T° élevées). Un cycle d'amplification est composé de trois étapes effectuées dans des T° différentes : dénaturation, hybridation et élongation.

- **La préparation de la PCR**

Pour la PCR du gène *TERT* nous avons utilisé un Kit PCR (Promega), les amorces utilisées sont :

F : 5'ACCGTTAGTTAGCGATTTC-CCACGTGCGCAGCAGGAC3'


R : 5' CGGATAGCAAGCTCGTCTCCCAGTGGATTTCGCGGGC3'

Taille de la séquence amplifiée et séquencée : 220 pb.

On prépare le Mix selon **Annexe 10**

Après la préparation du mix de la PCR, dans une plaque identifiée et orientée de 96 puits (plan de la plaque tracé), nous mettons 8 µl de ce mélange avec 2 µl d'ADN dilué pour chaque puits et pas d'ADN pour le témoin négatif (**Annexe 10**). Ensuite le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par le thermocycleur (Ref: Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler) en respectant les conditions d'amplification citées ci-dessous.

Conditions PCR :

	X 42 cycles		
			
2 min 95°C	30sec 95°C	7min 72°C	Infini 4°C
	30sec 61°C		
	30sec 72°C		

- **Le contrôle des produits PCR**

Ce contrôle se fait grâce à une électrophorèse sur un gel d'agarose 1 % (pour 200 ml de Tris-Borate-EDTA (TBE) 1X nous mettons 2 g d'agarose ultrapur) additionné de 20 µl du SYBR Safe 1000X. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale.

Dans chaque puits du gel, nous déposons 3 µl d'amplifia en présence de 1 µl du colorant bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le font de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc) est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif et un autre pour le marqueur de poids moléculaire Ladder 100 pb (3 µl). Le dépôt se fait de côté cathode et le système est soumis à une migration sous un courant de 120 à 140 volts pendant 40 min à 1 heure.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV, ou le BBP migre avec l'ADN et émet une coloration rouge. Le gel est photographié et permet de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de même taille. Ce contrôle permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de PCR grâce au puits contenant le blanc.

2.3.2. Le séquençage Sanger

Le principe

Le séquençage génétique de Sanger est un moyen de déterminer l'ordre des quatre nucléotides dans un brin d'ADN. La technique la plus utilisée est celle mise en évidence par Frederick Sanger elle utilise, en plus des dNTP, des nucléotides didésoxyribonucléotides (ddNTP) qui ont un atome d'hydrogène à la place du groupement OH sur le carbone 3' du ribose. L'allongement du brin s'arrête après chaque ddNTP incorporé, et donc la terminaison de la synthèse de l'ADN [174]. Chaque ddNTP est marqué par un fluorochrome spécifique. Ces fluorochromes émettent après excitation par un faisceau laser des fluorescences de couleurs différentes. Chacune de ces couleurs physiques est convertie en une couleur informatique par un logiciel dédié au traitement de ces différentes fluorescences, aboutissant à la détermination de la séquence cherchée [175].

Le séquençage a été effectué sur un séquenceur 48 capillaire ABI 3730, selon les étapes suivantes :

- **La purification des produits de PCR :**

Avant tout séquençage, il est impératif de purifier les amplicons, pour cela une purification enzymatique est nécessaire. ExoSap1 est une enzyme à activité exonucléasique clivant le simple brin, elle est mise au contact des produits de PCR pour éliminer les dNTP libres, les amorces non fixées et le MgCl₂ en excès et tout autre produit susceptible de gêner les étapes de la manipulation.

Sur 5 µl de produit PCR, nous ajoutons 2 µl d'enzyme ExoSap1 diluée au 1/2 dans de l'eau stérile, sceller la plaque avec un film de scellage. La plaque est placée dans un thermocycleur (20 min à 37°C, 15 min à 80°C et 10 min à 25°C). La plaque peut être conservée à -20°C.

- **Les réactions de séquence**

C'est une réaction qui permet l'amplification de chacun des brins des exons étudiés séparément en utilisant pour chaque exon, une fois l'amorce F (forward) et une autre fois l'amorce R (reverse). Un kit Big Dye Terminator V1.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems, Réf 4336776) a été utilisé. Deux mix différents (F et R) sont préparés selon **Annexe 11**, nous

préparons une plaque F et une autre R, ensuite nous rajoutons 1 µl de produit de PCR purifié dans chaque puits sans oublier un puits contenant que du Mix (contrôle négatif).

La plaque est mise au thermocycleur selon les conditions mentionnées ci-dessous.

Conditions PCR :

	X 40 cycles		
10 min 95°C	<u>10 sec 95°C</u>	Infini 4°C	
	5 sec 50°C		
	2 min 60°C		

• La purification des réactions de séquence sur G50

La réaction de séquence est purifiée par chromatographie pour piéger les ddNTP libres en excès, des amorces non incorporées ou des sels qui pourraient parasiter les signaux de fluorescence spécifiques. Cette purification est effectuée à l'aide de colonne de gel d'exclusion d'une résine super fine. La colonne de gel sephadex G50 est constituée de billes perforées dont les trous ont un diamètre déterminé (de 20 à 50 µm). Les petites particules de diamètre inférieur à ceux-ci entrent et sont piégées. À l'inverse, les grosses particules vont passer autour et être éluées très rapidement.

✓ La préparation de la plaque G50

Préparer la résine Sephadex G50 (50g de la poudre Sephadex G50 superfine + 1litre de l'eau stérile) dans une bouteille, bien dissoudre la poudre dans l'eau. Laisser gonfler la résine G50 une nuit à 4°C. Le lendemain, enlever délicatement l'eau et conserver à 4°C. Avant toute utilisation de la résine G50, il faut bien l'agiter.

Utiliser une plaque 96 puits à filtre Millipore avec un intercalaire et une base de 96 puits à fond rond. Mettre 360 µl de résine G50 dans chaque puits et centrifuger 5 min à 910g. Ensuite elle peut être conservée la journée dans un sac plastique.

✓ La purification des réactions de séquence

- Ajouter 15 µl d'eau stérile à la plaque de réactions de séquence (contenant 5 µl).
- Placer la plaque G50 sur une plaque PCR avec code barre et déposer les 20 µl de la réaction de séquence diluée au centre de la surface de la résine. Centrifuger à 910g pendant 5 min.

- Récupérer la plaque PCR avec code-barre et la fermer avec un film de scellage en aluminium pour l'analyse au séquenceur.
- Préparer le plan de la plaque pour le séquenceur avec les codes-barres des plaques.
- Mettre la plaque dans le séquenceur et la laisser migrer et à la fin du séquençage, la récupération des résultats à partir de l'ordinateur branché avec le séquenceur.
- L'analyse était réalisée par le logiciel SeqScape.

3. Le choix des gènes

Nous avons effectué une étude bibliographique pour chercher les gènes qui peuvent être impliqués dans la prédisposition au CB (*TERT*, *MUTYH*, *U2A1*, *POLE*, *POLD*, *OGGI*, *EGFR*, gènes de réparations, *CHRNA5/3/4* ...). Selon les résultats obtenus de la littérature, parmi les gènes qui ont une forte susceptibilité d'élever le risque de l'apparition d'un CBNPC sont rs2853669 *TERT*, rs16969968 *CHRNA5* et rs1052133 *OGGI*, et c'est ce qu'on souhaite confirmer avec notre étude.

4. L'analyse statistique

4.1. L'estimation de la taille de l'échantillon

Pour estimer la taille de l'échantillon, nous avons utilisé des fonctions du package R 'epiCalc' (version 2.9.0.1) avec des données de fréquence d'allèles mineures obtenues de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) et une puissance d'étude fixée à 80%. Ce package est disponible sur le lien : <https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=etudes/sujets#>.

4.2. L'équilibre de Hardy-Weinberg

La loi de Hardy-Weinberg est une théorie qui se définit comme suit : Dans une population de dimension infinie, où les unions se font au hasard, où il n'existe ni migration, ni sélection contre un phénotype particulier, et où le taux de mutations est constant, les fréquences génotypiques et les fréquences alléliques restent constantes d'une génération à l'autre. Cet équilibre a été évalué chez nos sujets témoins à l'aide d'une fonction du package R 'HardyWeinberg' (Version 1.6.1).

4.3. Les tests statistiques utilisés

La force de l'association entre les trois polymorphismes et le risque de CB est évaluée en calculant le rapport de cotes (OR) avec l'intervalle de confiance correspondant (IC à 95 %). Nous avons utilisé le test du chi carré de Pearson pour comparer les distributions des variables démographiques, le statut tabagique et les génotypes des trois gènes entre les cas et les témoins. Pour calculer les OR et l'IC à 95 %, des analyses de régression logistique

inconditionnelle sont effectuées. De plus, plusieurs analyses de régression logistique inconditionnelle avec ajustement pour les facteurs de confusion possibles (âge, sexe et tabagisme) sont effectuées pour calculer les OR ajustés et l'IC à 95 %. Les tests statistiques ainsi que les OR et les CI correspondants sont effectués à l'aide des packages disponibles publiquement de R Project for Statistical Computing (R version 3.5.1), et en particulier des fonctions des packages MASS et questionr (Version 0.7.0). Toutes les analyses statistiques sont bilatérales et le niveau de signification est fixé à $p = 0,05$.

4.4 Les modèles génétiques utilisés

Vu que la relation de dominance et de récessivité, entre les allèles des polymorphismes n'est pas bien définie, nous avons effectué les cinq modèles génétiques possibles pour chaque polymorphisme. Le modèle allélique (A vs a où A : allèle majeur ; a : allèle mineur), le modèle codominant homozygote (Aa vs AA), le modèle codominant hétérozygote (AA vs aa), le modèle récessif (AA+Aa vs aa) et le modèle dominant (AA vs Aa+aa).

*Résultats et
discussion*

- Dans le premier volet de notre travail, nous avons effectué une étude statistique transversale dans le but d'étudier l'association de certains facteurs de risque comme les facteurs démographiques, exposition tabagique et professionnelle et facteurs cliniques et biologiques, dans le développement du cancer du poumon dans la population de l'Est algérien durant la période allant de juin 2015 à juillet 2016 sur 207 patients recrutés et atteints d'un CB, colligés aux différents services de pneumologie, de radiologie, d'oncologie et chirurgie thoracique de l'Est algérien (Sétif, Annaba, Batna et Constantine) en plus de la clinique Alfarabi d'Annaba, service de Radiologie (le seul lieu où s'effectue la biopsie écho-guidée de tout l'Est algérien), et de 211 témoins volontaires présumés en bonne santé, nous avons exclu :

* 7 patients pour un manque d'informations (pas de questionnaire ou questionnaire incomplet).

* 21 patients pour une erreur de diagnostic.

* 8 patients dont l'extraction d'ADN a échoué (immunodéprimé).

* 2 patients ont été prélevés deux fois.

Au final, nous sommes arrivés à une cohorte de 169 patients et 211 témoins.

- Le deuxième volet de l'étude est la réalisation d'une étude transversale de type cas-témoins portée sur 144 patients ayant un CBNPC et 211 témoins (exclusion des 25 patients ayant un CPC) pour établir d'éventuelles relations entre les polymorphismes de *rs2853669 TERT*, *rs16969968 CHRNA5* et *rs1052133 OGG1* et l'apparition du CBNPC (*TERT*, *OGG1* et *CHRNA5* connus dans la littérature par leur forte association avec l'apparition du CB).

1. La description de la population d'étude

À partir des questionnaires élaborés et remplis pour les patients ainsi que pour les témoins à travers les réponses données lors du questionnement de ces derniers et / ou leur dossier médical, nous avons pu répartir l'ensemble des sujets selon le sexe, la tranche d'âge, le statut tabagique, la profession et la région géographique. Ainsi que selon les données cliniques à savoir le type histologique, le stade, le grade tumoral, les ATCD personnels et familiaux.

(Tableau IV).

Tableau IV : Caractéristiques générales de la population d'étude

Paramètres	Patients (%)	Témoins (%)	p Value
Sexe			
Hommes	142 (84)	134 (63,5)	0,01
Femmes	27 (16)	77 (36,5)	
Tabac			
Oui	123 (77,3)	60 (34,5)	0,01
Non	23 (14,5)	74 (42,5)	
Passif	13 (8,2)	40 (23)	
Pas d'information	10	37	
Type histologique			
Adénocarcinome	93 (55)	/	/
Épidermoïde	48 (28,4)	/	
Carcinome non différencié	3 (1,8)	/	
À grande cellule	1 (0,6)	/	
À petite cellule	23 (13,6)	/	
Carcinoïde	1(0,6)	/	
Total	169 (100)	211 (100)	

2. La répartition selon les facteurs démographiques, tabac et profession

2.1. La répartition selon le sexe

La répartition de nos patients et témoins selon le sexe a été représentée dans la **Figure 11**.

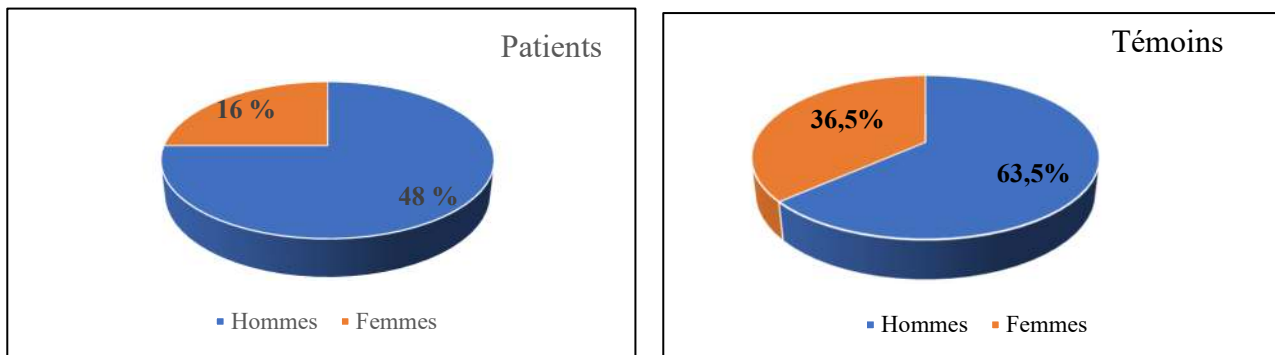


Figure 11 : Répartition des patients et des témoins selon le sexe.

Dans notre cohorte, 84% (n=142) des patients sont de sexe masculin contre 16% (n=27) de sexe féminin, soit un sex-ratio (H/F) de 5,26. Ces résultats concordent ceux obtenus par Globocan 2018 pour l'Algérie (sex ratio H :F = 6,76), [1] et de l'étude récente de Bounedjar *et al.* (2020), [57] sur 897 patients Algériens ou le sex-ratio (H/F) est 6,04. Par ailleurs la comparaison de nos résultats a été effectuée en regroupant des études Algériennes, Nord-africaines ou internationales dans le tableau ci-dessous. (**Tableau V**)

Tableau V : Regroupement des résultats des études travaillant sur le CB selon le sexe et l'âge

Auteur Année	Pays Période	N de cas % de mâle	Sex- ratio	Âge moyen H/F	Extrêmes (ans)	Tranche d'âge Majoritaire
Notre étude	Algérie 2015-2016	169 84	5,26 : 1	60 61 / 53,7	26 – 80	60 – 69 33%
Bouedjar et al 2020 [57]	Algérie 2016-2017	897	6,04 : 1	64 64/62	-	-
Hamdi Cherif et al 2020 [58]	Algérie 2014-2017	20 registres de cancer	4,8 : 1	-	-	-
Ketfi et al 2020 [176]	Algérie 2014-2019	357	7,4 : 1	63,9	-	-
Adila et al 2018[177]	Algérie	640	9 : 1	68 - / -	29-87	-
Ketfi et al 2018 [178]	Algérie	206 88%	4 : 1	63,6	-	-
Otsmane et al 2018[179]	Algérie	94 84	5,25 : 1	62 - / -	16 – 87	-
Bourkadi et al 2018 [180]	Algérie 2016-2017	123 83%	4,8 : 1	61.6 - / -	21 – 87	-
Ihadadane et al 2018 [181]	Algérie 2015 - 2017	242 74%	2,84 : 1	- 61,5 / 59,2	-	-
Harir et al 2015 [182]	Algérie 2008-2013	772 92%	11,9 : 1	63,4	13 – 96	60 – 69
Belmokhtar et al 2019[183]	Maroc 2005 - 2014	738 91%	10 : 1	59,13 59,08 / 59,58	15 – 91	50 – 59 60%
Kaanane et al 2019	Maroc 2017-2018	120 92,5%	12,3 : 1	60,76	36-81	-
Mejri et al 2015 [184]	Tunisie 2009- 2011	94 76.6 %	2,6 : 1	- 61 / 64	-	-
Kchière et al 2009 [185]	Maroc	63 (Femmes)	-	50 (F)	-	-
Berthiller et al 430 cas (Hommes)	Algérie 2003-2004 Tunisie 2000- 20003 Maroc	167 (H) 149 (H) 114 (H)	- - -	65 (H) 57 (H) 59,6 (H)	-	-

Joobeur et al 2020 [186] Moins de 50	1996-1998 Tunisie	118	10,8	43,8	23-49	-
	1999-2016	91,5%				
Alaoui Yazidi et al 2013 [187]	Maroc	140 91%	9,8 : 1	58	33 – 84	-
Agrebi et al 2018 [188] (Hommes)	Tunisie 2010-2015	344 (H)	/	61,65 (H)	35-90 (H)	-
Thiam et al 2018 [189] Non Fumeu	Sénégal 2008-2013	25	1,27 :1	54,6	15-84	55-64 44%
Wang et al 2019	Taiwan 2009-2014	48 296	1,35 :1	-	-	-

L'analyse montre que le sex-ratio obtenu dans notre étude 5,26 est presque similaire à ceux rapportés par certains travaux menés en Algérie [179], [178], et [180] qui sont respectivement de l'ordre de 5,25, 4,1 et 4,8, respectivement. Le sex-ratio obtenu semble par contre relativement inférieur comparé à ceux rapportés par d'autres études menées en Algérie [177], [182] et [181] à Alger, avec un sex-ratio de 9 :1, 11,86 :1 et 2,84 :1, respectivement. Du fait de l'absence de compléments d'information dans ces diverses études au sein de la population Algérienne, il est difficile de déduire la cause de cet écart, mais il est à signaler que l'étude de Adila, [177] a été réalisée au sein du service de pneumologie de l'hôpital central de l'armée, où les patients sont principalement des membres de l'armée, et la prédominance du sexe masculin dans ce secteur est évidente.

Concernant l'étude de Harir et al. 2015 [182], elle a été réalisée entre 2008 et 2013, la période de la réalisation de cette étude pourrait expliquer la différence de ces données avec ceux obtenus par les études plus récentes, regroupées par Hamdi Cherif et al, (2020) [58] à partir des données de 20 registres de la région Est et Sud-Est d'Algérie, entre 2014 et 2017, le sex-ratio (H/F) en 2014 était de 6,14, avec un taux standardisé des femmes ayant un CB 1,7/100.000 habitants et il est passé en 2017 à 4,5 avec un taux de 4,5/ 100 000 habitants, ce qui montre que l'atteinte des femmes par cette maladie est en augmentation continue.

À l'échelle maghrébine, deux études Marocaines, [183], [187] ont montré un sex-ratio (10 :1) plus élevé que le nôtre, mais ce sex-ratio est proche de celui trouvé par Ketfi et Adila., tandis qu'une autre encore effectuée pour une population Tunisienne [184] a montré une fréquence très élevée des femmes ayant un CB par rapport aux hommes- comme en France [190]- avec un sex-ratio de 2,66 :1 et 1,9 :1 respectivement. Cela peut être expliqué par le tabagisme

féminin. Il est important de noter que le taux des femmes fumeuses en Algérie est connu pour être très faible et / ou tabou (dans notre échantillon 1/104 femmes), et cela est due à des raisons socio-culturelle.

Toutefois, la prédominance des hommes ayant un CB peut être expliquée par l'incidence accrue du tabagisme au sein de ce groupe par rapport aux femmes, et de plus une rareté de la présence féminine est observée dans les métiers concernés par l'exposition professionnelle tels que le secteur de bâtiment et travaux publics, les mines, les usines et autres.

De nombreuses études ont essayé d'expliquer le CB féminin malgré l'absence des deux facteurs de risque majeur menant à ce cancer, ce qui est le cas pour nos 27 patientes femmes. Parmi les explications suggérées : des facteurs biologiques et moléculaires, le manque d'activité, l'alimentation, l'exposition à l'amiante, l'émanation d'huiles de cuisson, l'exposition aux produits ménagers, et en plus la pollution atmosphérique [191]–[193].

2.2. La répartition selon l'âge

Nous avons divisé notre cohorte en tranches d'âge de 10 ans (**Tableau VI**)

Tableau VI : Répartition des patients et des témoins selon l'âge

Tranche d'âge	Patients (%)	Témoins (%)
20-29	2 (1)	2 (0,9)
30-39	8 (5)	12 (5,7)
40-49	17 (10)	80 (38)
50-59	51 (30)	72 (34)
60-69	56 (33)	26 (12,3)
70-79	33 (20)	13 (6,1)
≥ 80	2 (1)	6 (3)
Total	169	211 (100%)

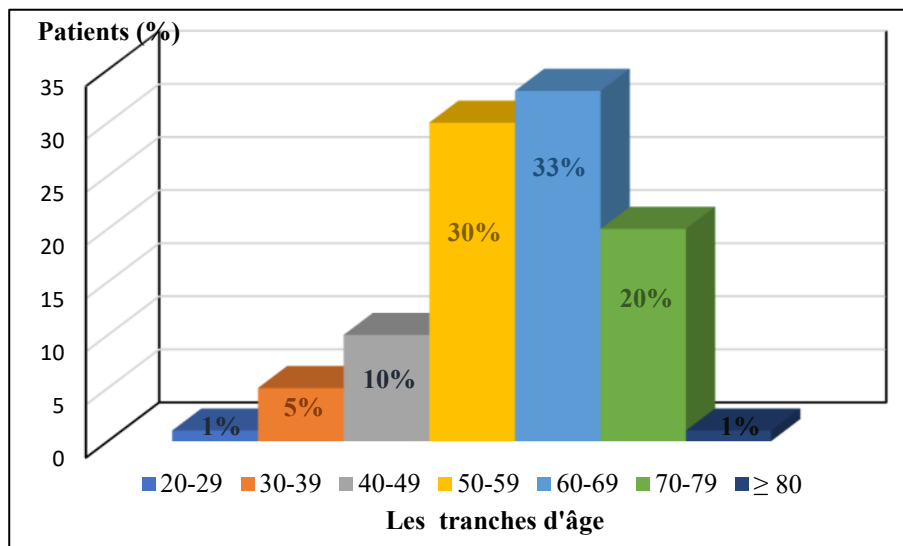


Figure 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Au regard de l’histogramme (**Figure 12**) nous observons des extrêmes d’âge entre 26 et 80 ans et une moyenne d’âge de diagnostic à 59.9 ans

Le taux de patients atteints augmente avec l’âge montrant un pic entre 60 et 69 ans (33%), suivi par la tranche d’âge entre 50 et 59 (30%). Il est rare avant l’âge de 40 ans (5%) et après l’âge de 80 ans (1%). le CB prend des décennies à se développer après le début du tabagisme [194], et répond à l'hypothèse de Knudson. Groot *et al.* 2018 [3] ont expliqué que la fréquence augmentée de la maladie chez les sujets âgés est associée aux facteurs biologiques parmi lesquels les altérations à ADN en plus du raccourcissement des télomères qui s’installe avec le temps. D’un autre part, le tabac est la cause principale du CB à cause des carcinogènes qu’il contient.

Nos résultats sont proches de ceux rapportés par d’autres études portant sur la population Algérienne, à l’exception de l’étude de Adila *et al.* 2018 [177] où la moyenne d’âge était plus élevée que les autres, soit 68 ans [178]–[180], [182]. Notre moyenne (égale à 60 ans) est en corrélation avec deux études Marocaines par Yazidi *et al.* 2013 [187] et Belmokhtar *et al.* 2019 [183]. (**Tableau V**)

A l’échelle internationale la moyenne d’âge au diagnostic est de 70 ans pour les hommes et les femmes, avec une distribution comme suit : environ 53% des cas surviennent chez des personnes de 55 à 74 ans et 37% surviennent au-delà de 75 ans, avec une rareté de la maladie avant l’âge de 30 ans et après l’âge de 80 ans. [3]

En France, la moyenne d’âge de diagnostic est stable depuis 2008 : 66 ans chez les hommes et 65 chez les femmes.[190].

Ces différences avec notre population pourraient s'expliquer par la jeunesse de la population Algérienne, dans le groupe de nos cas, l'âge moyen des hommes (61 ans) est élevé que l'âge moyen chez les femmes, 54 ans, de fait 66% de nos patients ont moins de 60 ans.

Ihadadene et *al.* 2018 [181] et une autre étude sénégalaise 2019 [189] ont rapporté une valeur de 57,12 et 54,6 ans, respectivement.

Si l'on considère les non-fumeurs, leur moyenne d'âge de diagnostic est inférieure que la moyenne générale (55,13 ans). Dans notre cas, deux patients ayant moins de 30 ans (26 et 29 ans) et sont non-fumeurs.

Il apparaît que le groupe faisant partie de la tranche d'âge de moins de 50 ans a plusieurs particularités. En effet, une étude a indiqué que les jeunes patients atteints d'un CB sont le plus souvent des femmes, leur histologie est présentée majoritairement par l'ADK, ce sont généralement des non-fumeurs et présentant un stade avancé de la maladie. [3], [195]. Sur le plan moléculaire, cette catégorie des jeunes adultes a montré un profil génétique différent des patients âgés avec significativement plus de marqueurs génétiques « targetable genotype » utilisé pour la thérapie ciblée (*EGFR*, *ALK*) que l'autre groupe, ce qui augmente l'efficacité des traitements ciblés et donc l'amélioration de la survie [196], [197].

2.3. La répartition selon le tabac

Dans cette partie de l'étude, nous allons réaliser une comparaison de nos patients avec deux cohortes différentes de témoins (à cause du manque d'informations concernant les caractéristiques liées au tabac tels que durée, intensité, sevrage et début du tabagisme dans notre groupe de témoins), la première est celle qui a été réalisé par nous et la deuxième le groupe de témoins étudiés par Pr Oudjehih Messouda à Batna [171].

En premier lieu, nous avons étudié nos groupes de témoins et de patients. La répartition selon le tabac est représentée dans **Figure 13** et **14**.

En observant les données de notre cohorte concernant le tabac, nous avons constaté que dans le groupe des patients 77,3 % sont des fumeurs actifs et 14,5% sont des non-fumeurs. La différence entre les patients et les témoins selon le tabac est significative $p < 0,01$.

Dans le but d'éviter le biais possible résultant de la distribution inégale des femmes dans nos groupes de patients et de témoins, nous avons exclu le sexe féminin de l'analyse du tabac

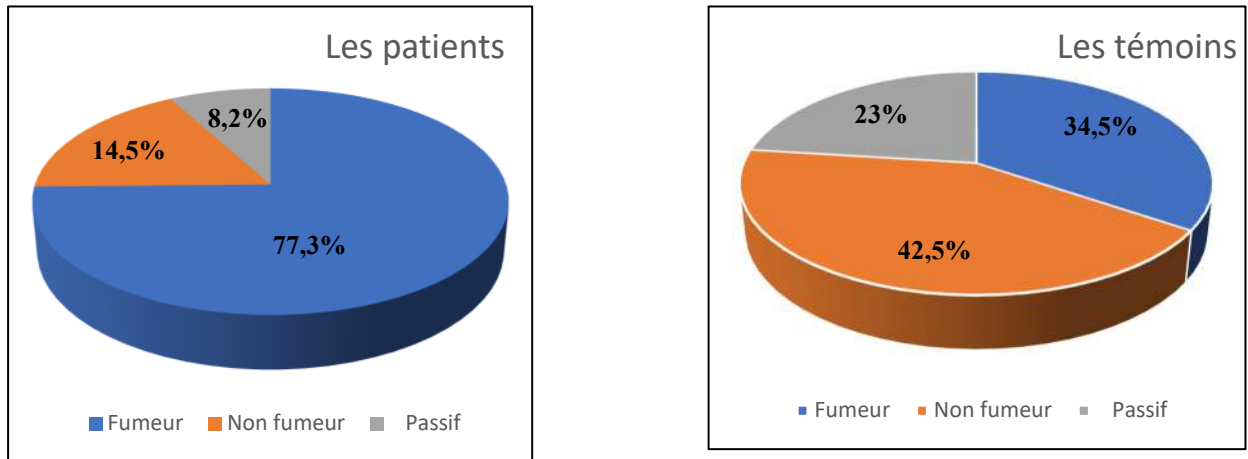


Figure 13 : Répartition des patients et des témoins selon le tabac

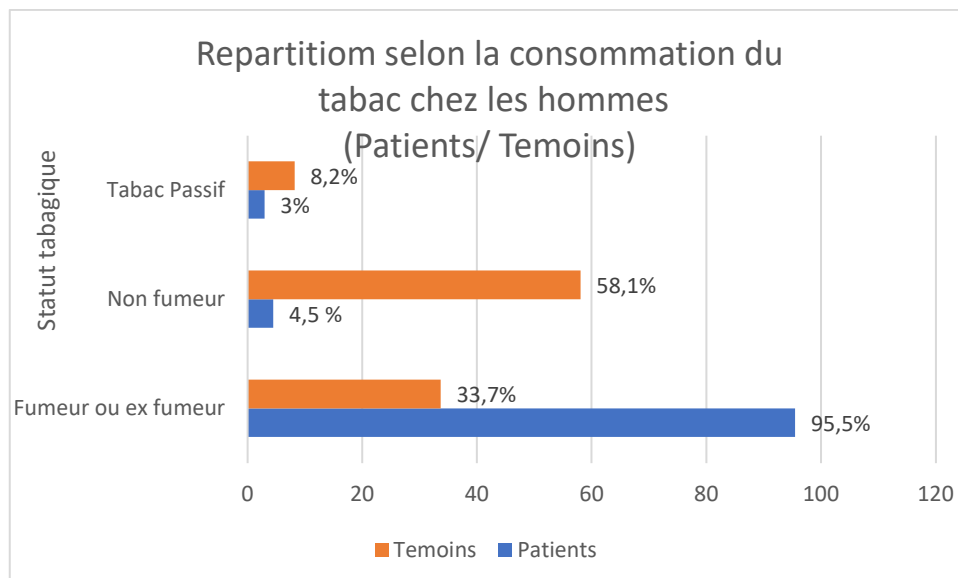


Figure 14 : Distribution des patients et des témoins selon le statut tabagique.

Selon notre étude nous constatons un taux élevé de la consommation du tabac chez les patients hommes (92,5%) par rapport aux témoins hommes (33,7%), cette différence significative qualifie le tabac comme facteur de risque au CB. Le tabac est considéré associé à l'apparition du CB à plus de 90% [3]. Dans ce contexte, Doll, Hill et Peto ont effectué des travaux connus sous le nom de << British Doctors Study >>, une étude de cohorte menée de 1951 à 2001 sur 34440 médecins britanniques suivis pendant 50 ans [198]–[205],[206]. Ces travaux sont considérés comme la première preuve statistique solide d'association entre le tabagisme et de nombreuses maladies, dont le CB avec les résultats suivants : les fumeurs avaient 14 fois plus de risque que les non-fumeurs d'avoir un CB [207]. Ce risque peut varier de 10 à 30 fois en fonction du taux et la durée du tabagisme et ce risque diminuent avec le sevrage [80].

La comparaison de nos résultats avec ceux d'autres auteurs en Algérie et ailleurs montre une disparité dans les données, mais toutes les études font apparaître une prédominance des fumeurs masculins dans le groupe des patients. (**Tableau VIII**)

Au sein de notre cohorte, nous avons comparé notre groupe de patients avec un groupe de témoins mis gracieusement à notre disposition par l'auteur d'une étude épidémiologique [171] réalisée au niveau de la wilaya de Batna. Pour éviter les biais d'âge et du genre, nous avons exclu le sexe féminin et apparié l'âge des deux groupes, la médiane d'âge pour les patients et les témoins correspond à 62,1 et 60,3 respectivement.

Les caractéristiques liées au tabac concernant les patients et les témoins sont présentes dans le **Tableau VII**.

En considérant les résultats de notre enquête (**Tableau VII**), nous constatons que les fumeurs et les ex-fumeurs réunis ont un facteur de risque d'avoir un CB de 4 fois plus important que les non-fumeurs ($p = 0,0024$). Le risque est deux fois plus bas chez les ex-fumeurs par rapport aux fumeurs actifs avec $p = 0,049$ et $p = 0,0002$, respectivement. Il est admis que le sevrage à n'importe quel âge est bénéfique et diminue progressivement le risque au CB. Parmi nos patients, 63 % ont arrêté le tabac au cours de leur vie, dont 39,4% avant un an, le motif du sevrage dans ce groupe est généralement lié à l'apparition des symptômes qui deviennent plus sévères avec le tabagisme. Le risque au CB dans ce groupe reste élevé ($OR = 4,47$ et $p = 0,004$). Le risque au CB diminue fortement chez les ex-fumeurs, après 5 ans de sevrage et plus, mais ne disparaît pas complètement [66].

Dans l'intervalle de 5 à 10 ans de sevrage, le nombre faible de patients pourrait être la raison pour laquelle le risque n'est pas apparu ($p = 0,19$), tandis que dans l'intervalle de 10 à 15 ans le risque est présent ($p = 0,015$, $OR = 3,32$), mais il est moindre comparé à celui de 1 à 5 ans, qui pourrait s'expliquer par un déni des patients. Au-delà de 15 ans de sevrage, aucune association significative au CB n'est notée.

Pour le taux de consommation, nous l'avons étudié en utilisant deux unités, cigarette / jour (Cg / jr) et Paquet année (P/A). Paquet /année est égal au nombre de paquets fumés par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme. Dans la première situation, une signification avec le risque est observée dans les trois catégories (léger, modéré et grand fumeur), le risque le plus élevé est dans le groupe des fumeurs modérés qui fument de 10 à 20 Cg/jr avec un $OR = 6,36$, contrairement à ce qui est attendu dans la catégorie des grands fumeurs, cette contradiction avec la littérature serait due à l'effectif bas ou bien la durée du tabagisme qui

influence le risque au CB plus que la quantité de tabac.

Tableau VII : Répartition des patients et des témoins selon les caractéristiques liées au tabac. (Cohorte de Batna)

Paramètres	Témoins (%) N = 262	Cas (%) N = 142	OR	IC	P
Tabac					
Non-fumeurs	61 (23,3)	10 (7,5)	Ref		
Fumeurs ou ex-Fum	200 (76,7)	123(92,5)	3,75	1,85 – 7,6	0,00024
Passif	3 (1)	4 (2,8)	7,8	1,14 – 61	0,017
Fumeurs					
Fumeurs actuels	74 (37)	51 (53,7)	4,2	1,97-8,97	0,0002
Ex-Fum	126 (63)	44 (46,3)	2,13	1-4,51	0,049
Non précisé	0	28	/	/	/
Taux de (Cig/jr)					
0	61 (23,7)	10 (7,5)	Ref		
1-9 Léger	39 (14,9)	0	/	/	/
10 à 20	70 (26,7)	73 (49,7)	6,36	3-13,4	1,119e-06
> 20	91 (34,7)	38 (25,8)	2,54	1,18-5,5	0,017
Durée (année)					
<20	N=200 66(33)	N=123 11(10)	1,01	0,4-2,56	0,97
20-40	80 (40)	44 (39,6)	3,35	1,56-7,2	0,0019
≥ 40	54 (27)	56 (50,4)	6,32	2,94-13,6	2,36 ^e -06
Taux (Pk/ années)					
Moyenne	34,19	43,36	/	/	/
< 40	138 (69)	48 (41)	2,12	1-4,47	0,048
≥40	62 (31)	69 (59)	6,79	3,2-14,4	5,88 ^e -07
Le sevrage					
Oui	126 (63)	69 (72,6)			
Non	74 (37)	26 (27,4)			
Non précisé	0	28	/	/	/
Durée du sevrage (Années)					
Arrêt < 1	0	24 (39,4)	/	/	/
1 ≤ arrêt ≤ 5	15 (12)	11 (18)	4,47	1,6-12,5	0,004
5 > arrêt > 10	17 (13,5)	6 (9,8)	2,15	0,68-6,77	0,19
10 > arrêt ≥15	22 (17,5)	12 (19,7)	3,32	1,26-8,8	0,015
> 15	72 (57)	8 (13,1)	0,68	0,25-1,82	0,44

Si l'on se réfère à la durée de tabagisme dans notre échantillon, nous remarquons que le risque au CB est passé de 3,35 fois pour la durée 20 et 44 ans (p=0,0019) pour atteindre un risque de 6,32 fois pour les patients qui ont fumé plus de 40 ans (p= 2,36^e-06). Ainsi, pour le taux P/A le risque a triplé pour les patients qui fument plus de 40 P/A (p= 5,88^e-07) par rapport à ceux qui fument moins de 40 P/A (0,048). Donc, nos résultats montrent que la durée

de sevrage et l'unité de mesure du tabac ont un effet sur le risque du CB : le nombre de patients augmente avec ces deux paramètres.

Les résultats de la comparaison de nos fréquences avec celles d'autres travaux sont assemblés dans le **Tableau VIII**

Tableau VIII : comparaison des résultats des études précédentes selon le tabac

Pays, Année	Auteur	Fumeur %	Moyenne Pk/A	H/F %	Durée moy (ans)	Sevré %	Passif %
Algérie 2015-2016	Notre étude	77,3	41,74 P/A	92,5/0	36	63	2,8
Algérie 2020	Boundedjar et al [57]	81,3	40 P/A	95/4		48,9	23,3
	Ketfi et al [176]	76,5	42P/A (+20PA :85%)				
Algérie 2018	Ketfi et al [178]	80,6	41P/A				
	Otsmane et al [179]	84		94,6 (H)		59,42	5,8
	Bourkadi et al [180]	81				54	33 (F)
	Ihadadane et al [181]	60		82 / 9,5			19
Algérie 2015	Harir et al [182]	86		100//0			
Maroc 2019	Belmokhtar et al [183]	86,15	37,58 P/A	95 /1,54	30,9		
	Kaanane et al	93,3					
Maroc 2009	Kchière et al [185]			6,3 (F)			12,6 (F)
Maroc 2013	Alaoui Yazidi et al [187]	89,3	30 P/A	-	34,3	18,6	
Tunisie 2020	Joobeur et al 2020 [186] Moins de 50	89	32,9 P/A	-		14,4	
Tunisie 2018	Agrebi et al [188] (Hommes)		49,45 P/A	96 (H) -			
Bengladesh 2013	Safiqu ELislem et al [208]	97	54% (≥40 PA)			26,4	
Europe et Canada 2018	Jan Hovanec et al [209]	92	38,5 P/A (H) 22,5P/A (F)	96/73		32	

Les valeurs obtenues des différentes études sont corrélés aux nôtres et entre elles.

La moyenne de la durée du tabagisme se trouve dans la plupart des études aux alentours de 30 ans.

Le taux de tabagisme P/A, se situe autour de 40 P/A et le pourcentage de fumeurs hommes est de 90%. Par contre, les fréquences de taux de fumeurs sont de 60 à 97%.

Le taux du tabac passif passe de 2 à 19%, les fumeurs sevrés oscillent entre 14% et 63%.
(Tableau VII)

Les autres types d'habitude toxiques tels que le cannabis et l'alcool sont pratiquement absents dans les réponses à nos questions (1 et 11 patients, respectivement), car la consommation de ces deux substances est prohibée par la loi Algérienne pour la première et par la religion pour la deuxième, donc les patients ne déclarent pas leur consommation, ceci est confirmé par Kanaane (Maroc) d'autres études ont rapporté un taux élevé dans la population des patients ayant un CB. Les habitudes toxiques au sein de la cohorte de Alaoui Yazidi (toujours au Maroc) sont considérables (33,6 alcooliques et 27,9% sont des consommateurs de Hachich ou Cannabis) [187], [210].

✓ Le CB chez les non-fumeurs

Dans notre cohorte, 36 sur 169 patients ne sont pas fumeurs dont 26 de non-fumeurs sont des femmes ce qui représente la totalité des patients féminins (tabagisme absent chez les femmes). Il est à noter que le tabagisme chez la femme Algérienne est un sujet tabou donc il se peut qu'il existe des femmes fumeuses, mais qui ne déclarent pas leur tabagisme.

Les non-fumeurs atteints d'un CB représentent un sous-ensemble unique de toutes les personnes atteintes de ce cancer. À l'échelle mondiale, environ 15% des cas de CB chez les hommes et 53% chez les femmes ne sont pas liés au tabagisme [211]. Le risque de CB est 2,5 fois plus élevé chez les non-fumeurs de sexe féminin que chez les non-fumeurs de sexe masculin [211]. L'exposition à la fumée de tabac ambiante est l'un des facteurs de risque les plus importants pour les femmes non fumeuses. Une méta-analyse de 55 études sur le tabagisme conjugal et son association avec le risque de CB chez les femmes non fumeuses a montré qu'une femme non fumeuse exposée au tabagisme passif conjugal de 27% plus de risque de développer un CB qu'une femme non fumeuse et non exposée au tabagisme passif conjugal [212], [191], [192].

Mais ces facteurs concernent une petite fraction des femmes non fumeuses atteintes d'un CB. D'autres facteurs liés au genre ont été suggérés comme la pollution atmosphérique, le manque d'activité, l'alimentation, l'exposition à l'amiante ... mais le manque des données ne permet pas d'aboutir à des résultats concluants.

De nombreuses études ont montré que les femmes sont plus sensibles aux carcinogènes du tabac que les hommes. Ainsi pour une femme et un homme qui ont fumé la même dose de

tabac, la femme a de 1,5 à 3 fois plus de risque de développer un CB qu'un homme. [213]–[216]. L'ampleur de l'accélération du risque de CB chez les femmes et le lien plus faible avec le tabac ont fait poser l'hypothèse d'une vulnérabilité hormonale et génétique. Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer cette éventuelle vulnérabilité :

- Des adduits d'ADN induits par les hydrocarbures aromatiques polycycliques ont été observés plus fréquemment chez les patientes atteintes d'un CB que chez leurs homologues masculins, même si le taux de carcinogènes du tabac était plus faible chez les femmes que chez les hommes [217], [218].

- La capacité de réparation de l'ADN s'est avérée plus faible chez les patientes atteintes du CB que chez leurs homologues masculins [219].

- Une fréquence plus élevée de mutations G-to-T transversion dans le gène de la protéine p53 de la protéine suppressive de la tumeur a été observée chez les femmes [220].

- Les CBNPC chez les femmes semblent être plus susceptibles, que celles chez les hommes, d'héberger des mutations du récepteur K-ras, c-erbB-2 ou du facteur de croissance épidermique [221]–[223].

- Des différences entre les sexes ont été identifiées dans l'expression du gène du cytochrome P4501A1 (*CYP1A1*) et du gène du récepteur peptidique libérant de la gastrine, les femmes présentant une expression génique supérieure à celle des hommes pour ces deux gènes.

Le *CYP1A1* est associé à un risque accru de CB chez les femmes non-fumeuses (OR= 3,97; IC 95% = 1,85–7,28). Il joue un rôle dans la conversion des agents cancérigènes du tabac en métabolites de liaison à l'ADN qui sont importants dans la formation d'adduits d'ADN. La glutathion S-transférase *GSTM1* et *GSTT1* sont pertinentes pour la détoxification des cancérigènes. Le génotype nul *GSTM1* a été associé à un risque accru de CB dans certaines études, mais pas dans d'autres [127], [224]–[226].

Afin de mieux comprendre l'étiologie du CB chez les femmes non fumeuses, The Female Lung Cancer Consortium in Asie (FLCCA), a été fondé. La FLCCA a identifié un modèle distinct de facteurs de risque environnementaux liés de manière causale au CB chez les femmes Asiatiques qui ne fument jamais, ainsi qu'un phénotype moléculaire distinct du CB chez les non-fumeurs par l'identification de trois nouveaux loci de susceptibilité à 10q25,2, 6q22.2 et 6p21.32 [227]. Chez six femmes coréennes n'ayant jamais fumé, de nouvelles aberrations génétiques, qui comprenaient 47 mutations somatiques et 19 transcriptions de fusion, ont été identifiées. La plupart des gènes altérés étaient responsables de perturbations de la transition G2 / M et de la progression mitotique, liées de manière causale à la

tumorigenèse chez ces patients [228].

Il a été reconnu que les hormones sexuelles ont également une influence significative sur les cancers des organes et tissus non reproducteurs, mais en particulier pour le CB [229]. Le mécanisme exact par lequel les œstrogènes peuvent être impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire n'est pas clair, mais certains chercheurs ont signalé qu'ils pouvaient agir comme des ligands des récepteurs aux œstrogènes (ER) et activer la prolifération cellulaire, ou bien comme cancérogènes directs via la formation d'adduits d'ADN [230], [231]. Dans un modèle de CB génétiquement défini chez la souris, l'œstrogène a agi comme un promoteur de tumeur [232]. Il existe également des preuves solides suggérant que l'œstrogène simule l'angiogenèse [233], [234]. Cependant, un ensemble de preuves ont apparus qui montrent que non seulement les stéroïdes sexuels endogènes, mais aussi exogènes peuvent contribuer au CBNPC chez les femmes [235], [236].

2.4. La répartition selon la profession

Les facteurs professionnels représentent la seconde cause de CB chez l'homme. Dans notre groupe de patients une cinquantaine de fonctions ont été présentes, nous les avons réparti selon leur secteur en 8 catégories (**Tableau IX**).

Groupe 1 : Administration et enseignement regroupe également les fonctions de directeur, cadre administratif, fonctionnaire, comptable, enseignement de tous les niveaux, ils étaient au nombre de **31 patients, 18%**.

Groupe 2 : Agriculteurs,

Groupe 3 : Toutes les fonctions du secteur sécurité publique, regroupent agent de sécurité, policier, gendarme, protection civile, armée et pompier.

Groupe 4 : Toute fonction ayant un rapport avec la construction, chantier (Secteur bâtiments et travaux publics), les plus représentatifs sont architecte, électricien, maçon, menuisier, peintre, agent de maintenance, manœuvrier, soudeur.

Groupe 5 : Conducteurs, mécaniciens.

Groupe 6 : Femmes de ménage, femmes au foyer et chefs cuisiner.

Groupe 7 : Ouvriers exposés aux produits chimiques (du carrelage, du verre, produits chimiques divers, pièces détachées, SNTA, imprimerie) en plus du mineur et du ferrailleur.

Groupe 8 : Employé, commerçant ou autres fonctions non appartenant aux groupes précédents (Couturier, écrivain pâtissier, boucher...).

Tableau IX : Répartition des patients selon la fonction.

Groupe	N	%
Administration et enseignement	31	18
Agriculteurs	11	7,2
Sécurité public	10	7
Bâtiment et travaux publics	20	13,5
Conducteurs ou mécaniciens	12	8,5
F de ménage, F au foyer, chef cuisiner	19	12,6
Ouvrier, mineure, ferrailleurs	14	9,4
Employé, commerçant, ou autres	31	20,5

Professions non concernées par l'exposition aux facteurs de risques

Les groupes 1, 3, 6 et 8 ne sont pas exposés de manière directe pourtant ils sont présents avec des pourcentages considérables. Pour les secteurs administratif et d'enseignement, le tabac actif est fréquent en particulier dans les bureaux administratifs (places fermées), surtout que dans notre pays la loi qui interdit le tabagisme dans les bureaux et les espaces publics est rarement respectée. Une autre explication possible, le facteur de stress qui est élevé dans ces secteurs ce qui incite les personnes de fumer plus. En plus, les administrations et les écoles sont souvent localisées dans des anciennes bâtisses susceptibles d'avoir un taux élevé de l'amiante, ceci peut augmenter le risque du CB.

Les employés dans la sécurité publique (7%), sont souvent sollicités dans le cas d'accidents ou de catastrophes ; ils seront exposés aux différentes fumées et produits chimiques industriels.

Les femmes au foyer, les femmes de ménage et les cuisiniers sont exposés aux produits domestiques qui sont souvent des produits chimiques toxiques en plus de la pollution interne et le tabagisme passif. De plus, le rôle de l'exposition domestique au radon est maintenant reconnu avec un petit risque additionnel. Ce risque additionnel a été estimé au Canada à 10 % de l'ensemble des CB, mais il est probablement variable avec la richesse du sous-sol en granit et le degré d'aération des maisons [237]

Pour le groupe des employés, leurs emplois n'ont pas été précisés et donc nous ne pourrons pas en retirer de conclusion quant aux sources d'exposition possible.

Professions concernées par l'exposition aux facteurs de risques

Parmi nos 151 patients, 60 (39,7%) cas sont exposés aux facteurs professionnels. Le groupe des maçons et ouvriers du bâtiment et travaux publics occupe la première place (33%), suivi

par des ouvriers dans des usines des produits chimiques (dont 2 mineurs et 3 ferrailleurs) (23%), puis celui des chauffeurs et mécaniciens (20%), et enfin les agriculteurs (18,3%). Une exposition plus élevée (50,7%) retrouvée par Ketfi et *al.* 2020 [176] dont 26,5% pour les professions de chauffeurs poids lourds et conducteurs d'engins. Alors qu'une fréquence moins élevée des notre, a été rapporte par Otsman et *al.* 2018 [179] avec une exposition professionnelle de 15% et une fréquence majoritaire pour le secteur maçonnerie et construction (11.36%). Une fréquence encore plus basse a été retrouve chez Ihadaden et *al.* 2018 [181] ou seulement 10 patients de 242 sont exposés. Cette variabilité des fréquences d'une étude à une autre peut être expliquée par le manque de données et la banalisation de ce facteur par les médecins lors du remplissage des questionnaires.

À l'échelle maghrébine, 50% des patients de Alaoui Yazidi et *al.* 2013 [187] étaient touchés par le risque professionnel, les carcinomes. Il s'agissait principalement de l'amiante, la silice et HAP.

À l'échelle internationale, ces taux restent élevés par rapport à leurs données: 25 % des CB sont d'origine professionnelle en Europe [238], 12 % en France [239], [240] et 9 à 15 % aux États-Unis [241].

Ce risque relatif semble augmenter de façon linéaire et significative avec le nombre d'années passées dans des professions à risques, augmentant de manière significative de 28% tous les 10 ans dans une profession à risques.

Si de telles professions étaient combinées à une exposition au tabagisme, alors dans le cas des gros fumeurs, une carrière de 20 ans ou plus dans des professions à risque signifierait tripler la possibilité de développer un cancer du poumon pour la profession [242].

Généralement, dans les différentes études les métiers du secteur de bâtiment et travaux publics sont fortement exposés et cela peut être expliqué par le fait qu'ils font face à de nombreux carcinogènes, tels que l'amiante, la silice de fer, l'arsenic, le soufre, la poussière de bois et autres [187], [243]. Une étude égyptienne récente qui s'est intéressée aux dangers potentiels d'une exposition à la poussière de bois, a reporté des fréquences significativement plus élevées d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides sœurs, chez le groupe exposé à la poussière toxique du bois, et cela les prédispose au CB [244].

Le groupe des agriculteurs est considéré comme une population à risque pour le CB à cause de l'exposition forte à l'amiante à la silice, aux produits chimiques et surtout les pesticides et engrais [187].

En effet, l'imputabilité des CB à l'origine professionnelle est loin d'être négligeable, mais

souvent méconnue du fait du caractère multifactoriel et le rôle joué principalement par le tabac, en plus du temps de latence entre l'exposition et l'apparition de la maladie. Le nombre de déclarations en maladie professionnelle reste rare en Algérie. Il existe peu de données et d'études épidémiologiques consacrées aux cancers professionnels en général et plus particulièrement aux CB [176].

2.5. La répartition selon la localisation géographique

En regroupant nos patients selon leur Wilaya de résidence, nous remarquons que nos cas parviennent de 18 wilayas et les fréquences les plus élevées ont été notées au niveau des wilayas de Sétif, Constantine et Batna, avec des fréquences de 45%, 32% et 28%, respectivement, ce qui était attendu du fait qu'ils sont les grands centres de population de l'Est dans lesquels nous avons recruté nos patients. La fréquence élevée de Sétif avec 45 patients est intéressante, il est possible que cette fréquence élevée soit due à l'accessibilité aux patients vu la bonne collaboration de la maitre-assistante chargée des CB au sein du service du pneumo, mais malgré cela, il paraît que cette justification n'est pas suffisante pour expliquer la raison pour laquelle Batna à un tel taux, alors que nous avons eu une bonne collaboration aussi avec les personnes chargées des patients ayant un CB et en plus le recueil des données a eu lieu dans le service du pneumo et du CAC même. Pareillement pour Constantine où nous avons fait nos recrutements dans les services de pneumologie, CAC et chirurgie thoracique. Il est possible que cette fréquence élevée soit spécifique à la Wilaya de Sétif, et cela a été confirmé par Bounedjar et *al.* 2020 [57]. Par contre, les résultats de Hamdi Cherif et *al.* 2020 [58] ne sont pas concordants avec les nôtres, dont les incidences les plus importantes ont été enregistrées au niveau des wilayas de Bejaia, de Batna et de Jijel.

3. L'analyse des paramètres cliniques

3.1. La localisation de la tumeur

De point de vue localisation de la tumeur nous avons observé une fréquence élevée des tumeurs droites (63%) par rapport aux tumeurs gauches (34,8%) et une rareté des tumeurs bilatérales (2,2%). **(Figure 15)**

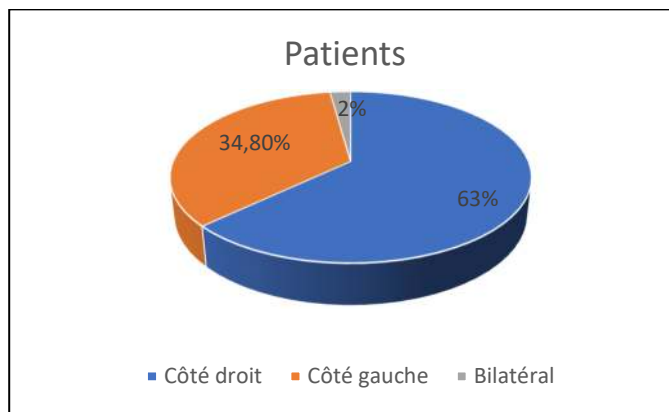


Figure 15 : Répartition des patients selon la localisation des tumeurs

Des résultats superposables aux nôtres, obtenus par Ketfi et *al.* 2018 [178] avec 67,5 tumeurs situées sur le côté droit. Par contre le taux des tumeurs bilatérales est plus élevé que nos résultats avec une fréquence de 11%. Belmokhtar et *al.* 2019 [183] a abouti à des fréquences de 54,81%, 33,24% et 0,73 pour le côté droit, le côté gauche et bilatéral, respectivement. Une étude a examiné les corrélats épidémiologiques de la latéralité cancéreuse dans cinq principaux organes appariés : les seins, les poumons, les reins, les testicules et les ovaires. Le résultat pour le CB s'exprimait par une prédominance du côté droit ainsi qu' il a été constaté que les différences d'incidence du cancer par latéralité coïncidaient étroitement avec les différences de taille des organes, très nettement pour les poumons, à la fois chez les hommes et les femmes, ainsi que pour les testicules et les reins, ce qui suggère que la taille des organes est un facteur important sous-jacent à l'asymétrie de l'incidence du cancer [245].

3.2. Le type histologique

La répartition de nos patients selon le type histologique est représentée dans le graphe (**Figure 16**).

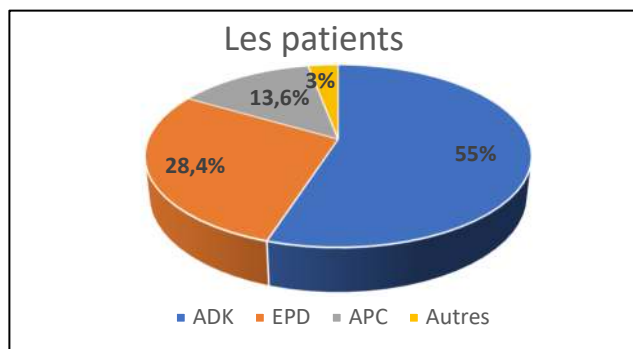


Figure 16 : Répartition des patients selon le type histologique.

La classe majoritaire de nos patients (55%) a eu un ADK ; au deuxième rang se trouve l'EPD avec un pourcentage de 28.4% suivi par le CPC avec 13,6%. La répartition des types histologiques dans nos résultats est similaire à ceux de l'étude Algérienne de Bounendjar et

al. 2020 [57] menée sur 897 patients ayant un CB. Cependant Harir *et al.* 2014 (Oran) [182] ont eu une prédominance claire d'EPD suivie par CPC et enfin l'ADK. Leurs résultats concordent avec l'étude Marocaine de Alaoui Yazidi *et al.* 2013 [187], mais différent de nos résultats. L'étude de Otsman *et al.* 2018 [179] révèle un nombre plus bas du CPC par rapport aux autres études (4%).

Des résultats très variables concernant les fréquences des types histologiques ont été trouvés, mais la majorité des études communiquent des fréquences élevées du type histologique ADK par rapport à l'EPD et une fréquence basse du CPC. Pour comparer nos résultats avec les autres résultats des études Algériennes maghrébines et internationales, nous les avons regroupés dans l'**Annexe 08**.

✓ **La distribution des types histologiques selon le sexe, l'âge et le statut tabagique**

Pour mieux analyser nos données concernant le type histologique, nous avons stratifié ces dernières selon les facteurs : sexe, âge et tabac. (**Tableau X**)

Tableau X : La répartition des types histologiques selon le sexe, l'âge et le statut tabagique

Paramètres		ADK %	EPD %	CPC %
Sexe	Homme	71 (50)	45 (31,7)	21 (14,8)
	Femme	22 (81,5)	3 (11,1)	2 (7,4)
Âge	< 50 ans	18 (66,7)	6 (22,2)	2 (7,4)
	> 50 ans	75 (52,8)	42 (29,6)	21 (14,8)
Tabac	Fumeur	60 (48,8)	42 (34,2)	16 (13)
	Non-Fumeur	29 (80,6)	4 (11,1)	3 (8,3)
	Pas d'info	4	2	3

3.2.1. La stratification des types histologiques selon le sexe

En observant le graphe ci-dessous **Figure 17**, nous constatons facilement l'écart important entre la fréquence d'ADK chez les femmes et les hommes 81,5 vs 50, respectivement, ainsi que les fréquences basses des femmes ayant un EPD ou CPC par rapport aux hommes. C'est ce qui a été retrouvé par les cinq études qui ont communiqué les fréquences des femmes et des hommes dans les différentes classes histologiques, les fréquences variant d'une étude à une autre [57], [183], [185], [209], [246], [247]. (voir le tableau dans l'**Annexe 08**)

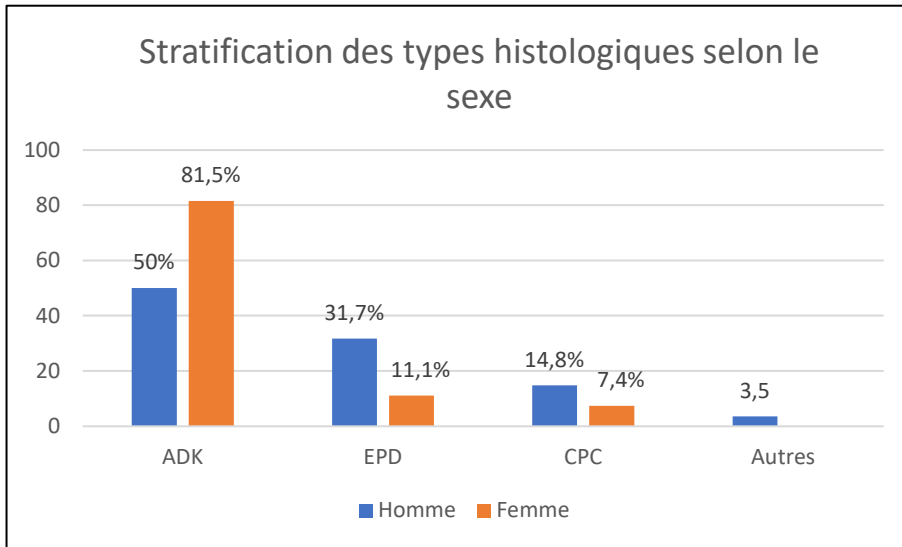


Figure 17 : La stratification les types histologiques selon le sexe

3.2.2. La stratification des types histologiques selon l'âge

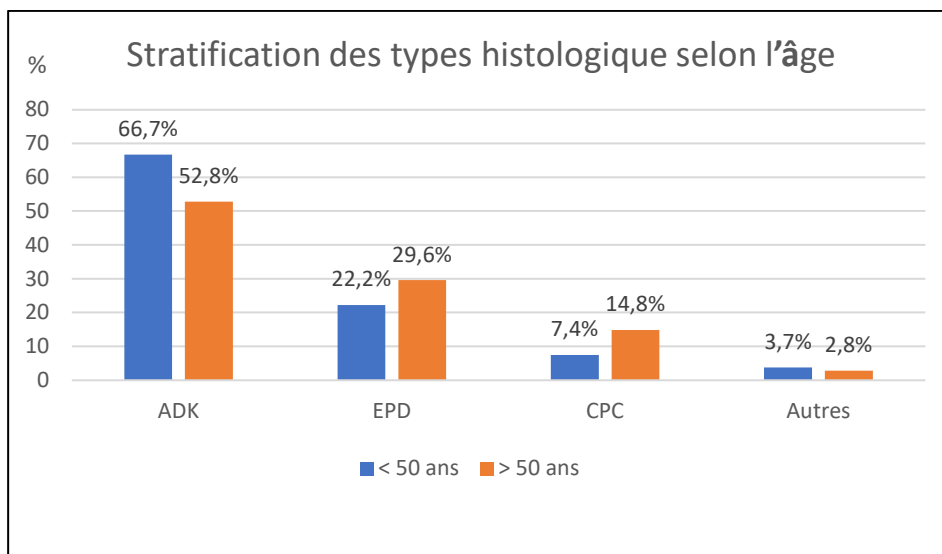


Figure 18 : La stratification les types histologiques selon l'âge

De point de vue âge (Figure 18), l'ADK est plus fréquemment présent chez les sujets jeunes adultes que les sujets âgés tandis que le CPC est rare chez les sujets jeunes contrairement aux sujets âgés. Ces résultats sont consistants avec ceux obtenus par l'étude Tunisienne récente menée par Joobeur et al, 2020 [186] ils ont retrouvé des résultats similaires aux nôtres.

3.2.3. La stratification des types histologiques selon le statut tabagique

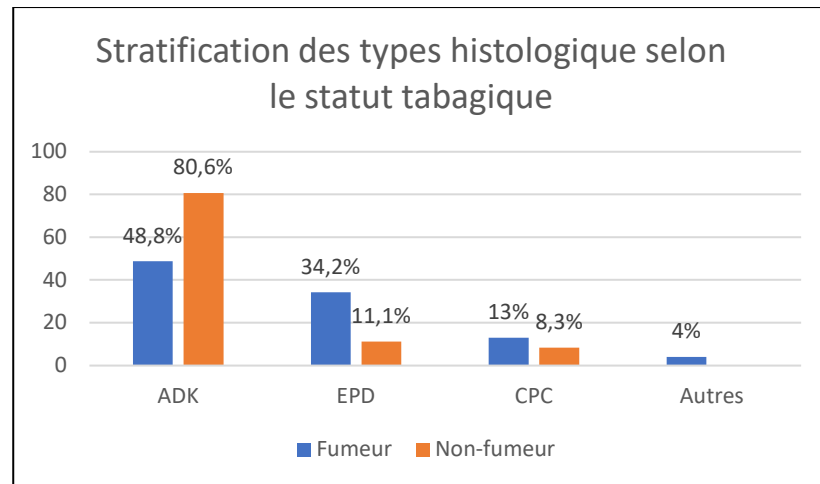


Figure 19 : La stratification les types histologiques selon le statut tabagique

Selon le profil tabagique (Figure 19) 80,6% non-fumeurs présentent un ADK contre 48,8% fumeurs ce qui est considéré comme différence frappante, alors que pour l'EPD et le CPC la prédominance est pour les fumeurs avec un écart plus remarquable pour l'EPD (43,2% fumeurs vs 11,1% non-fumeurs), les constats de Ihadaden et Thiam sont en accord avec les nôtres [181], [189]. Même si tous les types histologiques de CB sont significativement associés au tabagisme, une méta-analyse a montré que le tabagisme est plus fortement associé au CPC et à l'EPD et moins associé à l'ADK [228].

Il est à noter que la distribution des différents types histologiques du CB primitif a nettement changé ces dernières années, marquées par une incidence de plus en plus élevée de l'ADK aux dépens d'un déclin de celle de l'EPD [66]. Ceci pourrait être expliqué par les variations des habitudes tabagiques et des composants des cigarettes. De même, l'amélioration des techniques diagnostiques pour les tumeurs périphériques qui sont souvent des ADK, et les progrès importants des techniques anatomopathologiques faisant intégrer les données immunohistochimiques peut expliquer cette tendance [62], [248].

L'ADK est la forme prédominante du CB chez les hommes jeunes de moins de 50 ans, chez les femmes de tous âges, chez les non-fumeurs et chez les ex-fumeurs. Il existe quelques liens suggestifs de type histologique avec les différences dans les types de cigarettes (y compris les versions filtrées et à faible teneur en goudron) ainsi que la prédisposition génétique et les expositions environnementales [33], [48]. Il est également à noter un lien possible présent entre le type histologique avec les facteurs de risque professionnels. Des études ont signalé que le CBPC était en excès chez les travailleurs qui sont exposés aux éthers chlorométhylques

et chez les mineurs souterrains en rapport avec le radon.[62]. L'ADK était plus présent chez les artisans exposés aux métaux lourds alors que l'EPD prédominait chez les ménagères [189].

3.3. La répartition selon le stade et le grade TNM

Tableau XI : la répartition des patients selon leur stade et grade TNM

Stade et Grade	Patients (%)
Stade	
I	0
II	7 (5,6)
III	21 (16,8)
IV/	97 (77,6)
Grade T	
T0	0
T1	1 (1,5)
T2	15 (22)
T3	14 (20,6)
T4	38 (55,9)
X	0
Grade N	
0	16 (24,2)
1	8 (12,1)
2	33 (50)
3	9 (31,7)
Np	67
Grade M	
0	28 (22,2)
1	98 (77,8)
X	43

En interprétant nos résultats (**Tableau XI**), nous observons que 55,9% de nos patients ont un grade T4 tandis que 50% sont classés grade N2, ce qui signifie un envahissement tumoral et ganglionnaire avancés. Ces résultats sont proches de ceux de Wang et *al.* 2020 [247] (40% T4 avec N0 et N3 respectivement de 33% et 32%). Des résultats contradictoires sont rapportés par Tsukazan et *al.* 2017 [246] où les grades les plus répandus étaient T2 avec 47,8% et N0 avec 63,5% le T4 et N2 avec 4,6 et 16,9% respectivement.

Aucun de nos patients n'a été diagnostiqué à un stade I, et seuls 5,6% présentent un stade II, les 94,4% restant ont été diagnostiqué à un stade avancé (III et IV) avec 77,6% qui ont présenté des localisations secondaires. Ces résultats sont en accord avec ceux de Bourkadi et *al.* 2018 (75,5%) [180] , Otsman et *al.* 2018 (66,95%), [179] et Bounedjar et *al.* 2020 (66,9%),[57]. Par contre, les travaux de Harir et *al.* 2015 [182] avec un stade IV à 58,94%

et un stade III à 31,09 %.

Les sites de la localisation secondaire de nos 98 patients métastasés sont organisés comme suit : 15 ayant une localisation osseuse, 10 ayant une localisation pleurale, 6 ayant une localisation hépatique, 4 ayant une localisation cérébrale, 4 ayant une localisation pulmonaire. Pour les localisations secondaires de la thyroïde du rein et du médiastin, il y a un patient pour chaque localisation, et 10 patients ont présenté de multiples localisations secondaires.

Dans la littérature, les localisations les plus répandues sont par ordre de fréquence : les localisations osseuses suivies par celles hépatiques et puis celles cérébrales avec des fréquences variables [178], [179]. Dans notre travail, les métastases pleurales et pulmonaires étaient considérables. Bourkadi et *al.* 2018 [180] ont déclarés que 20,7% cas des métastases localement avancées. Par contre, 10 de nos patients ont des localisations multiples (20 %), ce qui est bien plus élevé que ce qui a été retrouvé par Ketfi et *al.* 2020 (6,2%) [176].

La découverte du CB à des stades avancés dans la majorité des patients est devenue une évidence et l'explication de ce fait est que le CB est un cancer silencieux qui se développe progressivement. Les symptômes apparaissent à un stade tardif de la maladie, et même quand il devient symptomatique, les symptômes sont souvent négligés par les patients, vu qu'ils ressemblent aux symptômes du rhume (la toux surtout). Cela devient plus délicat quand les patients s'auto-prescrivent des médicaments pour calmer les symptômes (sans consulter le médecin), ce qui mène à la disparition de ces symptômes alarmants pour une courte durée et retarde un peu plus la découverte de la maladie. C'est ce que nous avons remarqué lorsque nous avons étudié les délais entre l'apparition des symptômes et la consultation (moyenne de 3 mois).

Bourkadi et *al.* 2018 [180] expliquent que même les délais après la consultation pour arriver au diagnostic et traitement sont longs : ainsi le délai moyen entre la consultation du pneumologue et la première radiographie thoracique était de 19,5 jours, celui pour l'hospitalisation depuis les premiers symptômes était de 116,9 jours, tandis que celui pour le diagnostic histologique depuis l'hospitalisation était lui de 17,75 jours.

Il est à noter que tous nos patients ayant un CPC sont découverts avec une localisation secondaire; cela est explicable par le mauvais pronostic et l'agressivité et le développement rapide de ce type histologique par rapport aux autres types. Ce résultat a été retrouvé également par Mejri et *al.* 2015 [184].

3.4. La répartition selon les symptômes

Tableau XII : la répartition de nos patients selon les symptômes

Les symptômes	Patients	ADK	EPD	CPC
La toux	81 (50)	46	21	11
Dyspnée	79 (49)	44	21	10
Hémoptysie	50 (31)	29	16	5
Douleur	96 (60)	54	27	12

Dans notre série des patients, les symptômes étaient dominés par les douleurs thoraciques, qui atteignent les 60% des patients au moment du diagnostic (**Tableau XII**). Elles surviennent souvent à la suite d'une infection ou d'une infiltration de la surface pleurale par la tumeur, ou en raison d'une métastase des côtes, ou d'une invasion directe des côtes ou des vertèbres par la tumeur [182]. En deuxième rang survient la toux (50%). Le mécanisme de la toux était diversifié et peut être dû à une croissance locale dans un emplacement central, ou moins fréquemment dans les zones périphériques où il peut être la caractéristique d'une grande obstruction des voies respiratoires provoquant une pneumonie post-obstructive, ou bien causée par une hypertrophie des ganglions lymphatiques [182]. En troisième et quatrième place se trouvent la dyspnée et l'hémoptysie avec les fréquences de 49%, 31%, respectivement.

En comparant nos résultats avec d'autres études, nous avons remarqué que la douleur et la toux sont les symptômes les plus fréquents, suivis par la dyspnée et l'hémoptysie, tandis que les fréquences diffèrent d'une étude à une autre.[176], [178]–[183], [185], [186]

En plus de ces symptômes principaux cités ci-dessus, d'autres symptômes ont été notés, mais avec un effectif négligeable : Fièvre, gonflement du pied, hoquet, brûlure, lourdeur, céphalées, hippocratisme digital et paralysé du doigt du pied, œdème du membre inférieur, maladie de zona, amaigrissement. En revanche, trois de nos patients n'ont eu aucun symptôme. Un épanchement pleural était présent chez 68% de nos patients.

3.5. La période de découverte après symptômes

Dans notre cohorte, 94,4% des patients arrivent a un stade tardif, cela pourrait être expliqué par l'aspect silencieux de la maladie et l'apparition tardive des symptômes. Nous avons étudié dans cette partie le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la découverte de la maladie pour mieux comprendre les causes de cette découverte tardive (**Figure 20**)

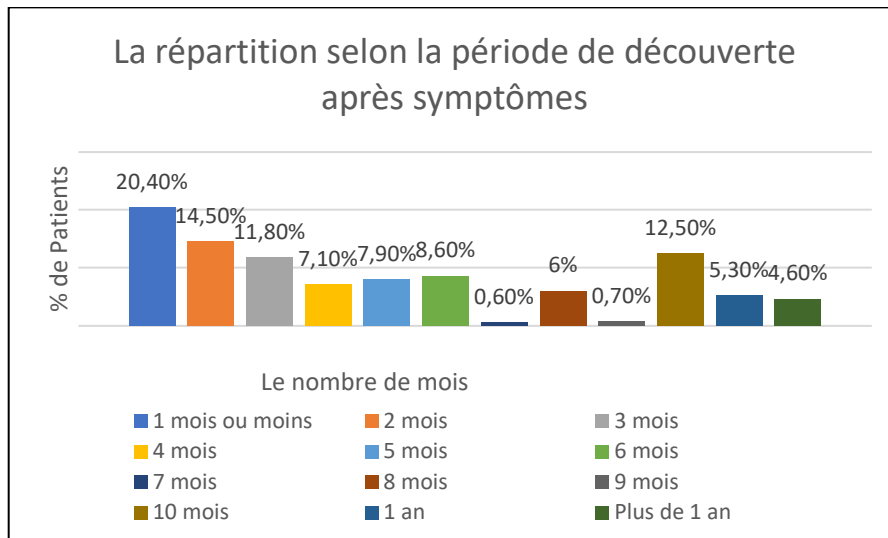


Figure 20 : Répartition des patients selon la période de découverte après symptômes.

Le délai moyen de découverte de la maladie chez nos patients entre l’apparition des symptômes et la première consultation était de 98 jours. Des résultats semblables ont été retrouvés par les autres études Algériennes et maghrébines ou la moyenne était dans les alentours de 3 mois [177], [180], [184], [187], [188]. Un effort est attendu en santé publique pour le dépistage précoce.

3.6. La répartition selon le traitement

La répartition de nos patients selon le profil thérapeutique a révélé les données regroupées dans la Figure 21.

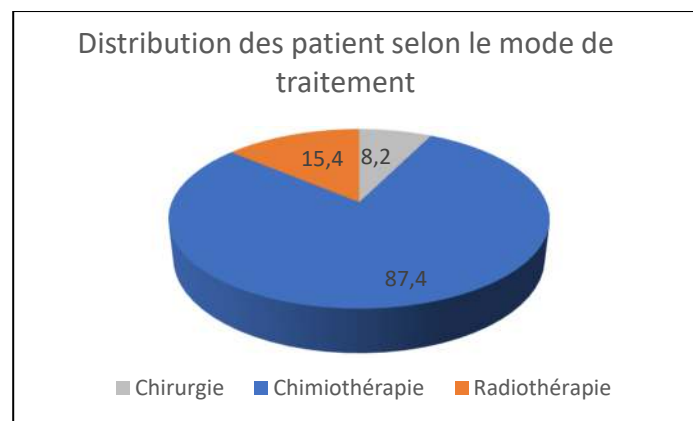


Figure 21 : Répartition des patients selon le mode de traitement

Concernant les modalités thérapeutiques, la chimiothérapie a été préconisée chez 87,4% des patients, la radiothérapie dans 15,4% et la résection chirurgicale a été réalisée chez 8,2% des sujets. Toutes les études qui se sont intéressées au profil thérapeutique des patients ayant un CB ont abouti aux mêmes constats : une fréquence majoritaire pour la chimiothérapie le plus

souvent palliative suivie par la radiothérapie avec une fréquence modeste, car la radiothérapie concerne les patients ayant un stade de I à III, alors que 77,6 % de nos patients ont été diagnostiqués stade IV.

La fréquence la plus basse est celle de la chirurgie et cela est dû au fait que la découverte de la maladie est le plus souvent tardive, ce qui rend la tumeur inopérable et donc une intervention chirurgicale impossible [176]–[178], [182]–[184], [248].

3.7. La répartition selon les antécédents personnels et familiaux

En stratifiant nos patients selon leurs antécédents personnels, les antécédents les plus répandus étaient l'hypertension artérielle dans 24 patients, le diabète avec un effectif de 17. Concernant les maladies pulmonaires, nous obtenons la bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO dans 11 cas, la tuberculose chez 6 individus tandis que l'asthme était présent chez 4 patients et l'allergie chez 3 individus. Des résultats très proches aux nôtres ont été rapportés par Belmokhtar et *al.* 2019 [183] prédominance par HTA et diabète suivi par les pathologies pulmonaires, en particulier la BPCO et la tuberculose. Aucun cas d'antécédents familiaux pour le CB n'a été déclaré dans notre cohorte, ce qui a été confirmé par Bounedjar et *al.* (2020) [57], par contre dans nos travaux en collaboration avec Mme Boudokhane Ibtissem (2020) [249], nous avons trouvé un pourcentage de 23% des cas ayant une histoire familiale du CB, des études plus approfondies sont nécessaires pour comprendre l'origine de cet écart entre ces deux cohortes de l'Est algérien.

4. L'étude Moléculaire

Bien que le CB soit lié à l'exposition environnementale aux cancérigènes, en particulier au tabagisme, seuls 20% de fumeurs développent un CB, ce qui suggère qu'il existe une différence interindividuelle de sensibilité à la maladie. Pour cela dans ce deuxième volet de notre étude et dans le but de tenter d'expliquer cette différence interindividuelle, nous avons étudié l'association de trois polymorphismes de trois gènes différents impliqués dans le métabolisme des cancérigènes ou dans la réparation de l'ADN endommagé dans les cellules pulmonaires, pour mettre en évidence une éventuelle association. Il s'agit des gènes *TERT* (*rs2853669*), *OGG1* (*rs1052133*) et *CHRNA5* (*rs16969968*).

4.1. Les caractéristiques des sujets

Dans cette partie de notre travail, nous avons exclu les patients ayant un CPC et cela est dû aux caractéristiques très spécifiques de cette catégorie, de point de vue anatomopathologique moléculaire et pronostic. En plus, l'effectif modeste de ce groupe peut mener à des résultats

non fiables.

Une étude type cas témoins a été réalisée sur 144 patients et 211 témoins de la population de l'Est algérien. Les distributions par âge, sexe, antécédents de tabagisme et type histologique chez ces sujets ont été résumées dans le **Tableau XIII**.

Tableau XIII : Les caractéristiques des patients et des témoins de l'étude moléculaire.

Paramètres	Cas (%); (n= 144)	Témoins (%); (n=211)	P Value
Sexe			< 0,01
Homme	119 (83)	134 (63,5)	
Femme	25 (17)	77 (36,5)	
Âge (Ans)			< 0,01
<60	72 (50)	170 (80,5)	
≥60	72 (50)	41 (19,5)	
Moyenne d'âge (Intervalle)	59,85 (26-80)	52,33 (20-88)	
Statut tabagique			< 0,01
Fumeurs	104 (73)	61 (38)	
Non-Fumeurs	38 (27)	100 (62)	
Pas d'information	2	50	
Histologie			/
ADK	96 (66)	/	
EPD	48 (34%)		

P Value est basée sur le test de Chi-square Pearson's.

Notre groupe de patients ayant un CBNPC est prédominé par la présence masculine avec une fréquence de 83 % d'hommes et un sex-ratio de 4,8. Ces résultats sont compatibles avec la littérature.[57], [58], [179]. La fréquence faible des femmes est corrélée avec les faibles prévalences du tabagisme féminin : aucune femme fumeuse dans notre cohorte. Cette situation peut être expliquée par la culture des pays arabes et africains où la femme ne bénéficie pas de la même permissivité que l'homme à l'égard de certains comportements - fumer reste tabou- de même que c'est lié au niveau de développement socioéconomique. D'autre part, l'atteinte de 25 femmes dont l'étiologie principale de la maladie qui est le tabac est absente peut-être expliqué par le tabagisme passif, l'exposition environnementale et professionnelle aux xénobiotiques ainsi qu'à des facteurs génétiques et hormonaux.

L'âge moyen de nos patients est de 59,85 dans un intervalle de 26 à 80 ans. Le CB se caractérise par son apparition tardive et cela est dû à l'accumulation des altérations au cours des années à cause de l'exposition au tabac et d'autres facteurs professionnels et environnementaux qui peuvent altérer les gènes de prédisposition.

Lors du recrutement des témoins, nous nous sommes heurtés à un écueil : notre population était incomplètement appariée. Pour contourner tout biais, nous avons effectué une régression logistique multivariée, ou nous avons ajusté la p value selon l'âge, le sexe, le tabac et le type histologique et pour éliminer toute interaction possible de ces facteurs avec le risque au CB (noté dans les tableaux pAdj). La distribution du sexe et celle de l'âge étaient statistiquement significatives entre les cas et les témoins ($p < 0,01$).

L'analyse histopathologique effectuée à partir des pièces biopsiques ou chirurgicales de nos patients a révélé que 66% de nos cas avaient un ADK et 34% un carcinome EPD, ce qui est compatible avec les résultats d'autres études [57], [176], [179], [210].

Par ailleurs, notre population comporte 73% des patients fumeurs. Le taux tabagique montre un niveau significativement élevé en faveur d'une implication du tabac comme facteur de risque avec $P = < 0,01$ dans la survenue du CBNPC [57], [179], [210].

Le lien de causalité entre le CB et la cigarette du point de vue chimique a été largement étudié. L'IARC a identifié plus de 20 carcinogènes dans la fumée de la cigarette qui induisent le CB [74], [250]. La nicotine est la source de l'addiction à la cigarette qui incite les fumeurs à continuer de fumer [68]. Chaque bouffée de cigarette associée à la nicotine contient un mélange de cancérogènes bien établi, ainsi que des milliers d'autres composés cocarcinogènes et promoteurs de tumeurs [250], [251]. Les plus impliqués sont les BaP et les NNK, car de nombreuses études ont montré qu'ils induisent de manière reproductible et robuste des tumeurs du poumon chez les animaux de laboratoire [69], [252], [253]. Des données détaillées montrent l'absorption de ces cancérogènes par les fumeurs et confirment les niveaux plus élevés de leurs métabolites que chez les non-fumeurs [254]. La réponse de l'organisme à une exposition cancérogène est similaire à celle de tout autre composé ou médicament étranger [67] : ce processus est appelé détoxification métabolique [255], [256]. Dans la mesure où ce processus est efficace, l'organisme sera protégé et il est considéré comme la première barrière de protection contre l'effet des carcinogènes. L'équilibre entre l'activation métabolique et la détoxification est indispensable pour le maintien de l'équilibre de l'organisme et son efficacité varie selon les individus et est susceptible d'affecter le risque de cancer, les personnes ayant une activation métabolique plus élevée et une capacité de

détoxification plus faible étant les plus à risque.[67], [68], [254], [257]. Par exemple, certains des métabolites formés par l'interaction des enzymes du cytochrome P450 avec des carcinogènes réactifs, et réagissent avec l'ADN, formant des adduits à ADN,[71] et c'est l'activation métabolique [97]. Si les adduits persistent et échappent à la réparation à cause du nombre élevé des altérations géniques ou le manque d'efficacité du système de réparation, l'ADN polymérase incorpore, lors de la réplication, le mauvais nucléotide et des mutations se produisent [254]. Si ces mutations permanentes se produisent dans des régions cruciales des oncogènes tels que *RAS* et *MYC*, ou dans des gènes suppresseurs de tumeurs tels que *TP53* et *CDKN2A* (qui code *p16*), il peut en résulter une perte des mécanismes normaux de contrôle de la croissance cellulaire et le développement d'un cancer [41], [71]. Certaines cellules endommagées de façon permanente sont éliminées par apoptose, qui est considérée comme une autre barrière de protection. L'équilibre entre les mécanismes conduisant à l'apoptose et ceux supprimant l'apoptose est un impact majeur sur la croissance tumorale [254], [258].

Des études plus récentes indiquent cependant que des effets délétères supplémentaires de la nicotine et des nitrosamines spécifiques du tabac telles que NNK pourraient être médiés par des récepteurs de surface cellulaire. La nicotine, la NNK et probablement la NNAL se lient aux récepteurs nicotiques-acétylcholine et à d'autres récepteurs, conduisant à l'activation de la sérine / thréonine kinase *AKT* (protéine kinase B), de la protéine kinase A et d'autres facteurs.[71], [259], [260]. Cela conduit à des effets en aval tels qu'une diminution de l'apoptose, une formation accrue de métabolites de l'acide arachidonique, une prolifération et une transformation cellulaires accrues. La nicotine stimule également l'angiogenèse et la croissance tumorale [261], [71], [262]–[267]. Les études de cancérogénicité de la nicotine ont été pour la plupart négatives, sauf lorsque la nicotine a été administrée en présence d'hyperoxie, qui a provoqué certaines tumeurs chez les hamsters [268], [269].

4.2.L'analyse moléculaire

Le séquençage du promoteur du gène *TERT* a été réalisé dans la perspective de trouver les mutations évoquées dans la littérature en relation avec le CB (c.124C> T, c.146C> T) et le SNP rs2853669. Aucune des mutations décrites n'est apparue. Cependant, le SNP a été retrouvé à une fréquence élevée dans notre cohorte de patients et témoins, aussi nous sommes attachés à évaluer son éventuel impact avec le CB. Ce polymorphisme rs2853669 se trouve dans le promoteur à -246 pb.

4.2.1. La répartition des patients selon les fréquences alléliques

Les fréquences alléliques des trois polymorphismes chez les témoins étaient cohérentes avec l'équilibre de Hardy-Weinberg ; les valeurs P sont les suivantes : 0,15 pour *TERT*, 0,49 pour *OGG1* et 0,15 pour *CHRNA5*.

Les fréquences des allèles mineurs (FAMs) des polymorphismes de *rs2853669 TERT*, *rs1052133 OGG1* et *rs16969968 CHRNA5* chez les cas vs témoins étaient respectivement C: 24% / 20%, G: 26,4% / 29% et A: 35,7% / 31%.

La distribution allélique des trois polymorphismes des patients et des témoins est représentée dans le **Tableau XIV**. Aucune différence significative n'a été distinguée, après comparaison entre les cas et les témoins. Les fréquences alléliques étaient légèrement différentes de celles trouvées dans d'autres populations et proches de celles de la population Caucasienne, mais différentes radicalement de celles de la population Asiatique et africaine [270].

Tableau XIV : La distribution des fréquences alléliques des SNP des gènes *TERT*, *OGG1* et *CHRNA5*

Gènes	Génotype/ Mode ^a	Cas (%)	Témoins (%)	P	OR* (CI)	P*
<i>TERT</i> <i>rs2853669</i>	T	191 (76)	150 (80)	Ref	-	-
	C	61 (24)	38 (20)		1,22 (0,72 – 2,07)	0,45
<i>CHRNA5^b</i> <i>rs16969968</i>	T	191 (76)	150 (80)	Ref	-	-
	C	61 (24)	38 (20)		1,22 (0,72 – 2,07)	0,45
<i>OGG1^b</i> <i>rs1052133</i>	C	212 (73,6)	297 (71)	Ref	-	-
	G	76 (26,4)	123 (29)		1,01 (0,68 – 1,5)	0,92

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. * OR ajusté en fonction de l'âge du sexe et de la consommation de tabac.

^a Le mode dominant: AA vs Aa + aa, où A, allèle majeur; un allèle mineur; le mode récessif: AA + Aa vs aa. ^b Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques.

4.2.2. Le polymorphisme du gène *TERT*

Les **Figures 22-25** représentent les profils des séquençages obtenus après le séquençage du promoteur. L'absence de mutations c.124C> T, c.146C> T dans notre groupe de patients peut être en rapport avec la nature de l'ADN étudié ; ces mutations sont fréquentes dans les échantillons d'ADN provenant des tumeurs alors que nos échantillons d'ADN sont d'origine sanguine. Cependant en ce qui concerne le SNP *rs2853669*, ses trois génotypes (sauvage homozygote : TT (**Figures 23**), le muté homozygote : CC (**Figures 24**) et 1 hétérozygotes : TC (**Figures 25**) ont été présents dans nos cohortes de patients et de témoins.

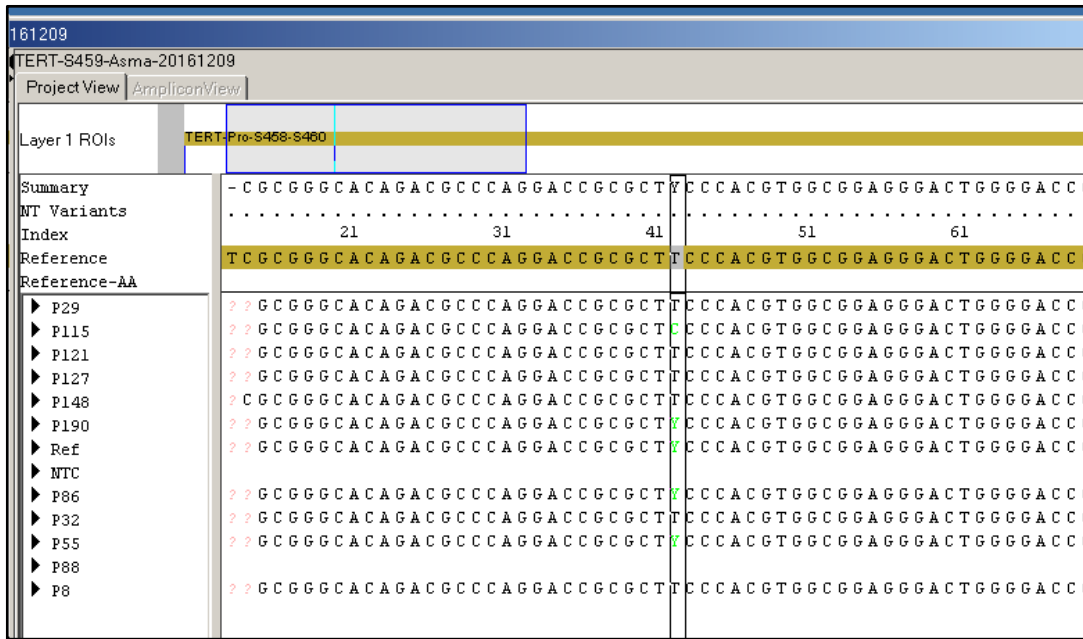


Figure 22 : L'analyse du promoteur du gène *TERT* séquencé,

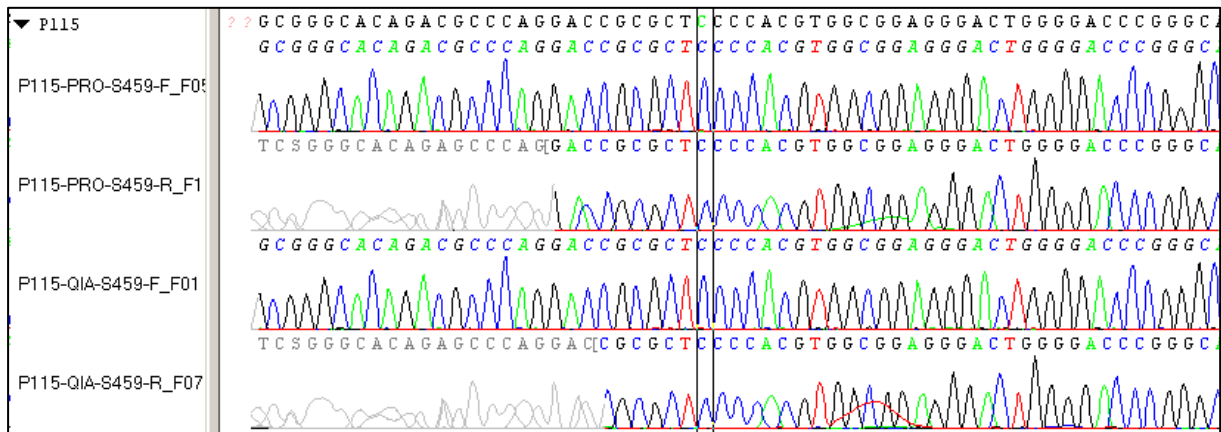


Figure 23 : le profil du séquençage du gène rs2853669 *TERT*, le génotype CC

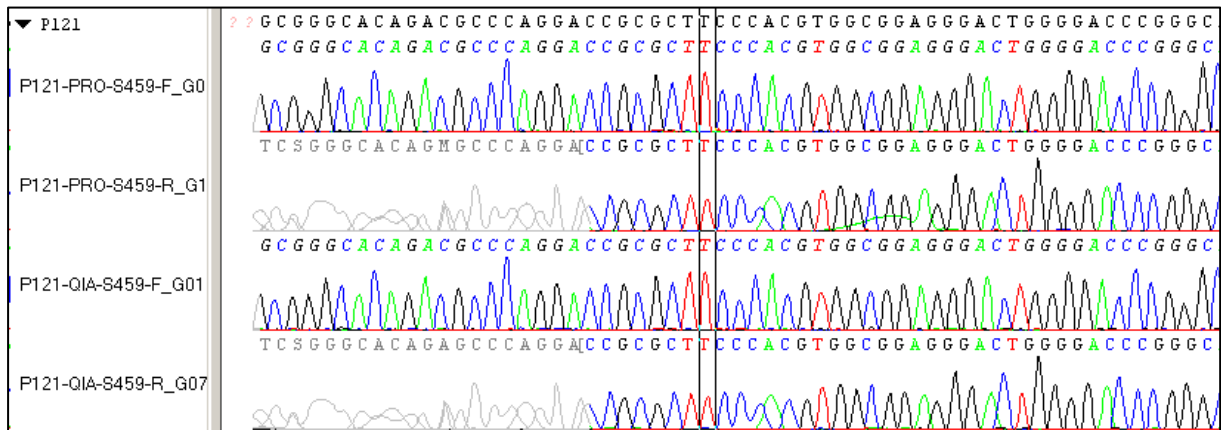


Figure 24 : le profil du séquençage du gène rs2853669 *TERT*, le génotype TT

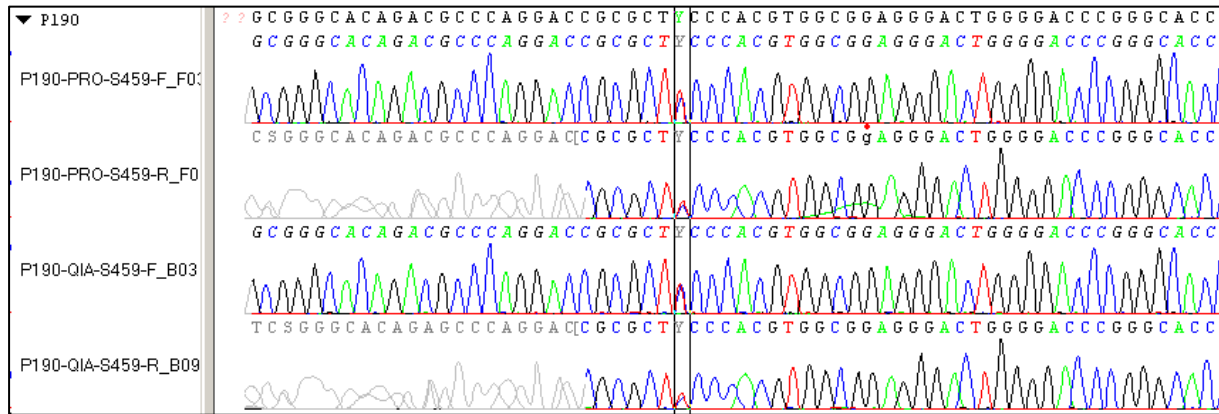


Figure 25 : le profil du séquençage du gène rs2853669 *TERT*, le génotype TC

Les FAMs rs2853669 dans notre groupe témoin sont C = 20%. Selon la littérature et les données HapMap, il n'y a pas de grande différence entre les FAMs de rs2853669 dans les populations Caucasiennes et Asiatiques, C : 26% - 37% [151], [271].

La répartition des patients selon les génotypes du polymorphisme rs2853669 est présentée dans le **Tableau XV**

Tableau XV : Répartition des patients et témoins selon le génotype rs2853669 *TERT*

Gènes	Génotype/ Mode ^a	Cas (%)	Témoins (%)	P	OR* (IC)	P*
<i>TERT</i> rs2853669		126	94			
	TT	71 (56,3)	57 (61)	Ref	-	-
	TC	49 (38,9)	36 (38)	0,755	0,99 (0,53 – 1,89)	0,99
	CC	6 (4,8)	1 (1)	0,11	4,15 (0,61 – 83,73)	0,21
	Récessif			0,12	4,72 (0,68 – 97,04)	0,17
	Dominant			0,52	1,11 (0,59 – 2,07)	0,75

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. * OR ajusté en fonction de l'âge du sexe et de la consommation de tabac. ^a Le mode dominant: AA vs Aa + aa, où A, allèle majeur; un allèle mineur; le mode récessif: AA + Aa vs aa.

Dans l'ensemble, aucune association significative n'a été trouvée entre les rs2853669 et CBNPC dans les quatre modèles étudiés, avant ou après ajustement. Deux études ont été réalisées sur le CB et qui ont été menées exclusivement sur la population Asiatique, elles ont trouvé une forte association entre rs2853669 et le risque du CB.[152], [272]. Une large méta-analyse a été réalisée, où treize études impliquant 16 ensembles de données ont été regroupées pour évaluer l'association entre le rs2853669 et le risque du cancer, les chercheurs ont démontré que le rs2853669 seul n'augmente ni ne diminue le risque global et le pronostic

du cancer. Dans l'analyse stratifiée par type de cancer, un effet protecteur a été trouvé pour le cancer du sein et une association significative a été trouvée pour le CB et le glioblastome, cependant, le petit nombre d'études a limité sa crédibilité.[273]. Parallèlement, une autre méta-analyse avec le même objectif que la précédente avait les résultats regroupés indique que le polymorphisme rs2853669 était significativement associé à un risque accru du cancer dans un modèle homozygote. Dans l'analyse stratifiée, un risque de cancer significativement accru a été observé pour les Asiatiques, mais pas pour les patients Caucasiens. Une analyse en sous-groupe par type de cancer a également révélé une augmentation significative du risque au CB, mais pas de cancer du sein [151].

Une étude stratifiée selon tabac et type histologique était réalisée (**Tableau XVI**)

Tableau XVI : Étude stratifiée du SNP rs2853669 *TERT* selon le tabac et type histologique.

Population	Génotype	Cas/ Témoins ^a	P	OR _{Adj}	IC _{Adj}	P _{Adj}
Fumeurs*	TT	46/20		Ref		
	TC	40/19	0,81	0,86	(0,39-188)	0,71
	CC	5/0	0,14	-	-	0,99
	Dominant (TC+CC)	46/20	0,93	0,97	(0,44-2,10)	0,94
	Récessif (TC+TT)	86/39	0,13	-	-	0,98
Non-fumeurs*	TT	23/30		Ref		
	TC	9/9	0,62	1,32	(0,42-4,19)	0,63
	CC	1/1	0,85	1,54	(0,05-41,59)	0,76
	Dominant (TC+CC)	10/10	0,61	1,38	(0,46-4,17),	0,55
	Récessif (TC+TT)	32/39	0,89	1,71	(0,06-47,92)	0,71
ADK**	TT	50/57		Ref		
	TC	33/36	0,88	1,01	(0,50-2)	0,97
	CC	3/1	0,26	3,39	(0,39-72,50)	0,31
	Dominant (TC+CC)	36/37	0,73	1,09	(0,55-2,13)	0,79
	Récessif (TC+TT)	83/93	0,27	3,90	(0,43-85,93)	0,26
EPD**	TT	21/57		Ref		
	TC	16/36	0,63	1,10	(0,43 - 2,77)	0,83
	CC	3/1	0,03	10,87	(0,67- 573,04)	0,15
	Dominant (TC+CC)	19/37	0,38	1,26	(0,51 - 3,12)	0,60
	Récessif (TC+TT)	37/93	0,04	7,60	(0,65-208,01)	0,14

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. Adj = ajusté. * OR ajusté pour le sexe et l'âge. ** OR Ajusté pour le sexe, l'âge et l'habitude de fumer. ^a Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques

Les résultats montrent que les patients avec le génotype CC ont tendance à avoir un type EPD plutôt qu'un ADK. Après ajustement, aucune signification statistique n'a été observée. Rien à mentionner concernant le statut tabagique. Yoo et *al.* 2015, [152] ont rapporté un risque significativement élevé pour ce SNP avec l'ADK avec un p = 0,02.

PS : Nous avons assemblé les données de l'étude stratifiée selon le sexe et âge dans un seul tableau pour les trois polymorphismes **Tableau XXI**.

4.2.3. Le polymorphisme du gène *OGGI*

Après une réalisation de la PCR Taq Man sur le polymorphisme rs1052133 d'*OGGI*, les trois génotypes de ce polymorphisme ont été trouvés présents dans notre groupe de patients et de témoins.

Des études antérieures ont montré que les porteurs homozygotes du variant semblent avoir une capacité de réparation réduite des lésions d'ADN oxydé et des preuves antérieures indiquaient des niveaux plus élevés de 8-oxoG dans les tissus pulmonaires des patients atteints de CB que dans les tissus pulmonaires de patients sans cancer [274],[275]. De nombreuses études ont étudié l'association entre CB et ce SNP et les résultats sont contradictoires [160], [165], [276].

La distribution de nos patients selon les trois profils génotypiques possibles est présentée dans le **Tableau XVII**

Tableau XVII : Répartition des patients et témoins selon le génotype rs1052133 *OGGI*

Gènes	Génotypes/ Mode ^a	Cas (%)	Témoins (%)	P	OR* (CI)	P*
<i>OGGI</i> ^b rs1052133		144	210			
	CC	79 (54,9)	107 (50,9)	Ref	-	-
	CG	54 (37,5)	83 (39,3)	0,58	0,88 (0,52 – 1,48)	0,62
	GG	11 (7,6)	20 (9,5)	0,46	1,45 (0,53 – 4,07)	0,46
	Récessif			0,53	1,44 (0,55 – 3,83)	0,45
	Dominant			0,46	0,94 (0,57 – 1,54)	0,79

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. * OR ajusté en fonction de l'âge du sexe et de la consommation de tabac. ^a Le mode dominant: AA vs Aa + aa, où A, allèle majeur; un allèle mineur; le mode récessif: AA + Aa vs aa. ^b Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques

Dans notre étude, les FAMs du groupe témoin de rs1052133 étaient G = 29%, ce qui est légèrement plus élevé que les fréquences précédemment rapportées pour les Caucasiens (15% à 25%), et inférieures à celles rapportées pour les populations Asiatiques (40% à 62%), mais cohérentes avec celles obtenues (33%) pour la population Turque, et similaires à celles trouvées (G = 27%) dans une étude sur la population Nord-africaine [165],[277],[278]. La fréquence des individus porteurs de l'allèle variant homozygote GG était légèrement plus élevée chez les témoins (9,5%) que dans les cas (7,6%), ce qui suggère un effet protecteur, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,46). Deux études ont montré que ce SNP pourrait avoir un effet protecteur contre le CB [277], [279]. Dans l'ensemble, les rs1052133 n'ont aucun effet sur le risque du CBNPC dans notre population. Ces résultats sont

en accord avec les conclusions de trois études [20], [277], [280],[281], [282]. Duan et al. 2012, [165] ont fait une méta-analyse (données de 8 études), et aucune association n'a été trouvée entre rs1052133 *OGGI* et le risque du CBNPC. Il semble que les Asiatiques puissent avoir une sensibilité beaucoup plus élevée au CB que les autres, en raison d'une fréquence plus élevée pour l'allèle variant G [283], [284].

Une explication possible pour la non signification de nos résultats est que les polymorphismes du gène *OGGI* ne sont que l'un des nombreux paramètres susceptibles d'affecter l'activité de l'*OGGI*. Une autre explication suggérée par Lee et al. 2005 [285], est que le génotype GG est déficient dans la réparation des dommages à l'ADN générés par oxydation uniquement dans des conditions de stress oxydatif cellulaire. Cependant, ces deux hypothèses devront être confirmées dans des études futures.

Une étude stratifiée pour le polymorphisme rs1052133 de *OGGI* selon les facteurs sexe, âge, tabac et type histologique est présentée sur le **Tableau XVIII**

Tableau XVIII : Étude stratifiée du SNP rs1052133 de *OGGI* selon le tabac et le type histologique

Population	Génotype	Cas/ Témoins ^a	P	OR _{Adj}	IC _{Adj}	P _{Adj}
Fumeurs**	CC	59/35		Ref		
	CG	36/23	0,82	0,81	(0,40-1,63)	0,56
	GG	9/3	0,40	2,01	(0,53-9,80)	0,32
	Dominant (CG+GG)	45/26	0,93	0,92	(0,48-1,78)	0,82
	Récessif (CG+CC)	95/58	0,37	2,03	(0,57-9,59)	0,30
Non-Fumeurs**	CC	18/48		Ref		
	CG	18/45	0,86	0,94	(0,42-2,10)	0,89
	GG	2/7	0,74	0,83	(0,10 - 4,23)	0,84
	Dominant(CG+GG)	20/52	0,94	0,91	(0,42-1,99)	0,82
	Récessif (TC+TT)	25/21	0,28	-	-	0,99
ADK**	CC	50/107		Ref		
	CG	39/83	0,98	0,95	(0,53 - 1,67)	0,86
	GG	7/20	0,53	1,61	(0,52 - 4,80)	0,39
	Dominant (CG+GG)	46/103	0,85	1,00	(0,58 - 1,73)	0,97
	Récessif (CG+CC)	89/190	0,52	1,49	(0,50 - 4,24)	0,45
EPD**	CC	29/107		Ref		
	CG	15/83	0,24	0,64	(0,28 - 1,42)	0,28
	GG	4/20	0,60	1,50	(0,31 - 6,72)	0,59
	Dominant (CG+GG)	19/103	0,23	0,71	(0,33 - 1,52)	0,39
	Récessif (CG+CC)	44/190	0,79	1,67	(0,38 - 6,66)	0,46

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. Adj = ajusté. * OR ajusté pour le sexe et l'âge. ** OR Ajusté pour le sexe, l'âge et l'habitude de fumer. ^a Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques

Le rs1052133 *OGGI* n'a montré aucune signification statistique avec les facteurs stratifiés, profil tabagique et type histologique.

4.2.4. Le polymorphisme du gène *CHRNA5*

La répartition des patients et témoins selon le profil génétique du SNP rs16969968 du gène *CHRNA5* est présente dans le **Tableau XIX**

Tableau XIX : Répartition des patients selon le SNP rs16969968 *CHRNA5*.

Gènes	Génotype/ Mode ^a	Cas (%)	Témoins (%)	P	OR* (IC)	P*
<i>CHRNA5</i> ^b rs16969968		143	211			
	GG	60 (42)	93 (44,3)	Ref	-	-
	GA	64 (44,8)	105 (49,8)	0,8	0,98 (0,58 – 1,63)	0,93
	AA	19 (13,2)	13 (6,2)	0,03	1,75 (0,68 – 4,69)	0,25
	G	184 (64,3)	291 (69)	Ref	-	-
	A	102 (35,7)	131 (31)		1,16 (0,80 – 1,68)	0,41
	Récessif			0,02	1,83 (0,78 - 4,48)	0,16
	Dominant			0,69	1,07 (0,65 – 1,76)	0,78

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. * OR ajusté en fonction de l'âge du sexe et de la consommation de tabac. ^a Le mode dominant: AA vs Aa + aa, où A, allèle majeur; un allèle mineur; le mode récessif: AA + Aa vs aa. ^b Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques

La distribution génotypique de *CHRNA5* était significativement différente dans les modes récessif et homozygote ($p = 0,02$ et $p = 0,03$, respectivement). Après ajustement pour le sexe et l'âge, la signification devient marginale (données non présentées) et après ajustement pour les facteurs de sexe, d'âge et de consommation de tabac, nous avons constaté que la corrélation disparaissait ($p_{Adj} = 0,16$ OR = 1,83, IC = (0,78 - 4,48), et $p_{Adj} = 0,25$, OR = 1,75, CI = (0,68 - 4,69), respectivement). Ces résultats sont conformes aux conclusions de nombreuses études, mais contradictoires avec d'autres, [168], [173], [273], [286], [287]. Une récente méta-analyse 2020, [287] a inclus 32 études avec un total de 52 795 patients atteints de CB et 97493 de contrôle pour évaluer des polymorphismes dans le cluster de gènes *CHRNA5* / A3 / B4 dans la région 15q25, le SNP rs16969968 *CHRNA5* et cette analyse groupée a démontré un lien significatif avec le risque du CB dans 5 modèles, les OR du modèle allélique rs16969968-C étaient manifestement élevés dans les cas du CB.

Le polymorphisme rs16969968 *CHRNA5* a fait l'objet d'un grand nombre de recherches [208], [286], [286]–[292]. Différentes études sur l'expression génique et l'association des maladies ont montré que le risque de dépendance à la nicotine et le risque de CB sont influencés par ce polymorphisme. Une étude récente de 2021, [291] menée sur 9270 sujets blancs non hispaniques participants dans une sous-étude de fumeurs à haut risque et qui les

a suivie pendant une moyenne de 6,4 ans, ils ont étudié l'association entre les génotypes rs16969968 avec l'addiction tabagique, le CB et la BPCO, le résultat est une triple association significative et indépendante entre le génotype AA du SNP et l'addiction tabagique, le CB la BPCO.

Cette variante est courante dans les populations d'origine Européenne et moyen-orientale (FAMs = 37% à 43%), mais rare dans les populations d'Afrique, d'Asie de l'Est et des Amérindiens (<5%) [293]. Pour la population Algérienne, les FAMs des rs16969968 dans le groupe témoin sont A = 31%, ce qui est en désaccord avec le résultat trouvé pour l'ethnie mozabite (FAMs = 18%) [294]. Ce résultat s'explique par le fait que l'ethnie mozabite se distingue génétiquement de la population restante en raison de sa pratique de l'endogamie [294]. Nos résultats montrent une diminution de l'allèle variant chez les cas et non chez les témoins, mais après ajustement pour le sexe, l'âge et le tabagisme, la signification disparaît ($p = 0,16$). Ainsi, nos données ne soutiennent pas un rôle important pour le SNP dans le risque de CBNPC. Cependant, des études antérieures sur différents groupes ethniques, principalement Caucasiens, ont montré une association assez importante entre le rs16969968 et le risque au CB.

Une analyse stratifiée a eu lieu pour rs16969968 *CHRNA5* et les résultats sont présents dans **Tableau XX**.

Le constat qui ressort de l'étude stratifiée du polymorphisme selon le tabac est que les fumeurs avec un allèle AA ont un plus grand risque de CB que les fumeurs avec un génotype GG ou GA ($p = 0,02$). Après ajustement pour l'âge et le sexe la signification persiste avec $p_{Adj} = 0,03$ $OR_{Adj} = 3,91$, $CI = (1,24 - 17,34)$. Donc les fumeurs avec le génotype AA présentent un risque quatre fois plus élevé au CBNPC par rapport à ceux porteurs du génotype GA et GG.

Les résultats rapportés par Le Marchand et *al.* [170] vont dans le sens d'expliquer cette association. Ces auteurs ont constaté que les fumeurs de génotype AA fumaient plus de cigarettes, mais fumaient également plus intensément, en extrayant une plus grande quantité de nicotine et de cancérogènes par cigarette, par rapport aux non-porteurs de la mutation. D'autre part, une autre explication plausible est que la variante de rs16969968 conduit à une activité de récepteur réduite et que les individus porteurs de l'allèle A peuvent avoir besoin de plus grandes quantités de nicotine pour atteindre le même niveau de libération de dopamine [293].

Tableau XX : Étude stratifiée du SNP rs16969968 *CHRNA5* selon le tabac et type histologique

Population	Génotype	Cas/ Témoins ^a	P	OR _{Adj}	IC _{Adj}	P _{Adj}
Fumeurs*	GG	42/24		Ref		
	GA	44/34	0,37	0,72	(0,36-1,42)	0,35
	AA	18/3	0,05	3,29	(0,79-15,28)	0,08
	Dominant GA+AA)	62/37	0,89	0,93	(0,48-1,79)	0,83
	Récessif (GA+GG)	86/58	0,02	3,91	(1,24-17,34)	0,03
Non-Fumeurs*	GG	16/49		Ref		
	GA	22/44	0,4	1,36	(0,61-3,05)	0,44
	AA	1/7	0,44	0,33	(0,01-2,49)	0,36
	Dominant GA+AA)	21/51	0,54	1,19	(0,54-2,63)	0,65
	Récessif (GA+GG)	36/93	0,34	0,31	(0,01-1,97)	0,29
ADK**	GG	37/93		Ref		
	GA	42/105	0,98	1,01	(0,57 - 1,79)	0,95
	AA	16/13	0,005	2,54	(0,95 - 7,07)	0,06
	Dominant GA+AA)	58/118	0,40	1,18	(0,68 - 2,06)	0,53
	Récessif (GA+GG)	79/198	0,003	2,55	(1,07 - 6,35)	0,03
EPD**	GG	23/93		Ref		
	GA	22/105	0,61	0,81	(0,37 - 1,71)	0,58
	AA	3/13	0,91	0,78	(0,13 - 3,71)	0,76
	Dominant GA+AA)	25/118	0,62	0,80	(0,38 - 1,68)	0,56
	Récessif (GA+GG)	45/198	0,98	0,93	(0,18 - 3,95)	0,93

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. Adj = ajusté. * OR ajusté pour le sexe et l'âge. ** OR Ajusté pour le sexe, l'âge et l'habitude de fumer. ^a Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques

Une méta-analyse [295] a conclu que le rs16969968-A prédit un sevrage tabagique retardé et un âge plus précoce du diagnostic de CB. Cela a été confirmé par une étude récente réalisée par Forget et *al.* 2018 [169] montrant que les rats transgéniques exprimant un polymorphisme du récepteur nicotinique humain s'autoadministrent plus de nicotine à des doses élevées et présentent une réintégration plus élevée induite par la nicotine de la recherche de nicotine que le type sauvage. Cette rechute est associée à une activité neuronale réduite dans le noyau interpedonculaire. Toutes ces études montrent l'importance du rs16969968, en particulier pour le diagnostic précoce au CB, et peuvent fournir des cibles potentielles pour de nouvelles thérapies pour les interventions de sevrage tabagique. En particulier, des études prospectives indiquent qu'en 2030, le tabagisme sera responsable de 10 millions de décès, ce qui en fait la principale cause de décès évitables.[296]

Pour l'analyse stratifiée selon le type histologique, nous avons observé que les personnes avec allèle AA ont préférentiellement un ADK plutôt qu'un EPD dans les modèles récessif et homozygote $p = 0,003$ et $p = 0,005$, respectivement. Ce risque n'a pas été affecté par l'ajustement pour d'autres facteurs (âge, sexe et tabagisme) $p_{Adj} = 0,03$, $OR_{Adj} = 2,55$, $IC =$

(1,07 - 6,35). Falvella et al. 2008 [297] ont rapporté que les niveaux d'ARNm de *CHRNA5* sont régulés à la hausse 30 fois dans l'ADK par rapport au tissu pulmonaire normal chez les individus porteurs du génotype AA par rapport à ceux ayant le génotype GG. Néanmoins, Jaworoska et al. 2011 [298] ont montré que ce locus est impliqué dans tous les sous-types histopathologiques du CB. Bien que l'ADK et l'EPD soient classés comme CBNPC, ils ont un modèle moléculaire, et pour cette raison, le rs16969968 peut influencer la sensibilité au CB différemment selon le sous-type histologique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

2.2.5. Une analyse stratifiée selon le sexe et âge pour les gènes *TERT*, *OGG1* et *CHRNA5*

Nous avons effectué une analyse stratifiée selon sexe et âge pour les trois polymorphismes des trois gènes étudiés **Tableau XXI**

Tableau XXI : La stratification selon le sexe et âge pour les gènes *TERT*, *OGG1* et *CHRNA5*.

Population	Gène	Génotype	Cas/Témoins	P	OR _{Adj}	IC _{Adj}	P _{Adj}
Hommes**	TERT rs2853669	TT	55/40		Ref		
		TC	40/32	0,76	0,74	(0,35-1,55)	0,43
		CC	6/0	0,04	-	-	0,99
		Dominant (TC+CC)	46/32	0,88	0,90	(0,43-1,86)	0,78
		Récessif (TC+TT)	95/72	0,03	-	-	0,98
	CHRNA5 rs16969968	GG	49/60		Ref		
		GA	51/65	0,88	0,92	(0,50 – 1,71)	0,80
		AA	18/9	0,04	1,99	(0,70 – 6,26)	0,20
		Dominant(GA+AA)	69/74	0,60	1,05	(0,58 – 1,90)	0,85
		Récessif (GA+GG)	100/125	0,02	2,09	(0,82 – 5,88)	0,13
	OGG1 rs1052133	CC	68/67		Ref		
		CG	42/51	0,43	0,80	(0,44-1,48)	0,47
GG		9/15	0,24	1,49	(0,44-5,52)	0,52	
Dominant CG+GG)		51/66	0,28	0,87	(0,48-1,56)	0,64	
Récessif (CG+CC)		110/118	0,31	1,51	(0,47-5,36)	0,48	
Femmes**	TERT rs2853669	TT	16/17		Ref		
		TC	9/4	0,20	2,49	(0,66-10,91)	0,19
		CC	0/1	0,33	-	-	0,99
		Dominant (TC+CC)	9/5	0,32	2,02	(0,56 – 7,97)	0,29
		Récessif (TC+TT)	25/21	0,28	-	-	0,99
	CHRNA5 rs16969968	GG	11/33		Ref		
		GA	13/40	0,95	1,03	(0,39-2,70)	0,94
		AA	1/4	0,80	0,75	(0,02-8,22)	0,83
		Dominant GA+AA)	14/44	0,92	1,01	(0,39-2,62)	0,97
		Récessif (GG+AA)	24/73	0,81	0,85	(0,03-7,46)	0,90
	OGG1 rs1052133	CC	11/40		Ref		
		CG	12/32	0,51	1,06	(0,39-2,85)	0,89
GG		2/5	0,67	1,23	(0,14 – 7,25)	0,82	
Dominant		14/37	0,48	1,06	(0,41-2,77)	0,89	
Récessif		23/72	0,79	1,20	(0,16-6,24)	0,83	
> 60 *	TERT rs2853669	TT	32/16		Ref		
		TC	28/5	0,06	2,26	0,72-7,97)	0,17
		CC	3/0	0,22	-	-	0,99
		Dominant (TC+CC)	31/5	0,04	2,49	(0,80-8,72)	0,12
		Récessif (TC+TT)	60/21	0,30	-	-	0,99

Résultats et Discussion

	CHRNA5 rs16969968	GG	31/16		Ref		
		GA	29/23	0,30	0,62	(0,26 – 1,43)	0,27
		AA	12/2	0,15	2,83	(0,62 – 20,48)	0,22
		Dominant(GA+AA)	42/93	0,52	1,26	(0,66 – 2,42)	0,46
		Récessif (GG+AA)	64/159	0,36	1,22	(0,38 – 3,86)	0,72
	OGGI rs1052133	CC	38/15		Ref		
		CG	29/26	0,04	0,49	(0,21-1,11)	0,09
		GG	5/0	0,16	-	-	0,99
		Dominant CG+GG)	34/26	0,09	0,58	(0,25-1,29)	0,18
		Récessif (CG+CC)	67/41	0,08	-	-	0,98
< 60 *	TERT rs2853669	TT	39/41		Ref		
		TC	21/31	0,34	0,67	(0,30-1,48)	0,33
		CC	3/1	0,30	2,99	(0,33 – 65,93)	0,37
		Dominant (TC+CC)	24/32	0,49	0,76	(0,34-1,63)	0,48
		Récessif (TC+TT)	60/72	0,24	3,70	(0,41-82,55)	0,28
	CHRNA5 rs1696996 8	GG	29/77		Ref		
		GA	35/82	0,67	1,26	(0,65 – 2,44)	0,48
		AA	7/11	0,31	1,27	(0,35 – 4,48)	0,70
		Dominant(GA+AA)	42/93	0,52	1,26	(0,66 – 2,42)	0,46
		Récessif (GG+GA)	64/159	0,36	1,22	(0,38 – 3,86)	0,72
	OGGI rs1052133	CC	41/92		Ref		
		CG	25/57	0,95	1,33	(0,76 – 2,66)	0,41
		GG	6/20	0,42	1,01	(0,30 – 3,20)	0,97
		Dominant CG+GG)	31/77	0,72	1,27	(0,67 – 2,44)	0,45
		Récessif (CG+CC)	66/149	0,42	0,90	(0,27 – 2,75)	0,86

OR = Odds Ratio. IC = intervalle de confiance. Adj = ajusté. * OR et P ajustés pour le tabagisme et le sexe. ** OR ajusté en fonction de l'âge et de l'habitude de fumer. a : Les nombres peuvent ne pas correspondre au nombre total de patients en raison d'échecs génotypiques.

Pour rs2853669 *TERT*, les résultats ont montré que les personnes ayant des génotypes CT ou CC et qui ont dépassées 60 ans avaient un risque plus élevé d'être atteint d'un CB que celles porteuses de génotype TT ($p = 0,04$) ce qui est en désaccord avec yoo et *al.* 2015 [152] qui ont trouvé que les personnes ayant un âge moins de 60 ans et présentant les génotypes TT ou TC ont un risque élevé d'avoir un CB. Chez les hommes, le génotype homozygote CC augmente le risque de CB par rapport aux génotypes TT ou TC avec $p = 0,03$. Après ajustement la signification disparaît pour le facteur âge et sexe.

Alors que, pour le polymorphisme de l'*OGGI* stratifié selon l'âge, nous constatons que les personnes ayant un âge supérieur à 60 ans révèlent une association avec l'augmentation du risque au CB pour les personnes ayant un allèle mineur (GG) en comparaison avec la personne de génotype CC ($p = 0,04$). Après ajustement pour le sexe et le profil tabagique, la signification devient marginalement significative ($p = 0,09$, OR = 0,49, IC = (0,21-1,11)). Cependant, les résultats obtenus par Hung et *al.* 2005 [274] n'étaient pas d'accord avec les nôtres.

Pour le polymorphisme rs16969968 *CHRNA5*, un risque croissant de CB chez les hommes avec un génotype récessif (AA) par rapport à ceux ayant un génotype GG ou GA avec $p =$

0,02. Cependant, après ajustement, la signification disparaît.

Il est important de mentionner que la population Algérienne – l'Algérie étant le plus grand pays d'Afrique - est une population très spécifique sur le plan génétique, pour des raisons à la fois historiques et culturelles, les Berbères étant la population indigène de la région [299]. L'histoire de la région témoigne de nombreuses invasions, conquêtes et migrations par les Phéniciens, les Romains, les Vandales, les Byzantins, les Arabes, les Juifs, les Espagnols et les Français, ce qui est en fait un véritable mélange qui pourrait expliquer pourquoi les FAMs de la population Algérienne sont proches des Caucasiens et du Moyen-Orient, et qu'aucune association significative n'a été trouvée. De plus, il a été montré que certaines populations berbères (Touareg, Mozabite) sont différentes des populations génétiques d'Afrique du Nord, ayant traversé de longues périodes d'isolement génétique [300]. Cela peut expliquer la différence remarquable entre les FAMs rs16969968 *CHRNA5* de Mozabites qui ont été trouvées (A = 18 %) et celles de notre étude (A = 31 %). [149]. Une autre caractéristique de notre population, liée aux facteurs culturels liés au tabagisme, est que les femmes Algériennes ne fument pas sauf dans de rares cas, ce qui pourrait expliquer le manque de signification entre rs16969968, (fortement associé au risque au CB) dans la population Caucasienne.

Il est important de mentionner que dans nos analyses génétiques nous avons utilisé le modèle allélique en plus des quatre autres modèles mais aucun résultat significatif n'a été constaté pour cela il ne figure pas dans les tableaux.

Conclusion
perspective et
limites

Notre travail a consisté en une analyse des aspects clinique, histopathologique épidémiologique et moléculaire des cancers broncho-pulmonaires.

Notre étude a abouti au fait que les caractéristiques épidémiologiques de la population Algérienne sont superposables dans l'ensemble avec les autres populations. En étudiant le facteur de risque du tabac selon le taux et la durée du tabagisme, il apparaît une signification au risque au CB de plus en plus flagrante, l'élément déterminant pour le risque cancérigène est la durée d'exposition au risque, plus que la quantité cumulée. A cet impact prédominant de la durée du tabagisme s'ajoute l'effet de l'âge. Ce cancer est très tardivement découvert et cela est dû aux délais élevés entre l'apparition des symptômes et le CB. Des efforts sont à fournir pour raccourcir ces délais par l'instauration d'une stratégie de diagnostic précoce du CB et en particulier la sensibilisation des sujets fumeurs qui doivent se faire consulter au moindre symptôme respiratoire. L'effet bénéfique du sevrage est également démontré à tous les âges. En même temps, le tabagisme passif augmenterait le risque de cancer bronchique. L'exposition professionnelle semble présente dans notre cohorte, mais des informations supplémentaires concernant les circonstances du travail sont nécessaires pour mieux la définir.

Nos résultats portant sur le statut histopathologique montrent que l'adénocarcinome est le plus fréquemment isolé et le plus fréquemment en cause chez les malades les plus jeunes (66,7%), les femmes (81.5), les non-fumeurs (80.6%).

Cependant, bien que l'étiologie du CB soit majoritairement environnementale, cela n'exclut pas l'association de la composante génétique avec le risque de le développer. Dans cette perspective, de nombreux gènes ont été associés au risque de développer un CB. À cet effet, nous avons également considéré l'association des polymorphismes de trois gènes *TERT* (*rs2853669*), *CHRNA5* (*rs16969968*), et *OGG1* (*rs1052133*) dans la population de l'Est-Algérien, et avons montré que le *rs16969968 CHRNA5* a une association significative avec l'adénocarcinome du CB ; et il est intéressant de savoir que le risque est important pour les patients fumeurs porteurs du génotype AA. Il est à noter que notre étude est la première du genre liée à l'analyse moléculaire de CB pour la population Algérienne.

Perspectives

- Dans l'avenir, il serait intéressant d'augmenter le nombre de la cohorte pour améliorer la signification et la force statistique de l'étude, et prêter plus d'attention à l'appariement entre patients et témoins pour éviter le biais de la sélection.
- Il serait aussi intéressant de viser d'autres polymorphismes sur les mêmes gènes considérés

dans cette étude ou d'autres gènes, pour chercher de nouveaux SNPs de prédisposition qui pourrait servir comme marqueurs génétiques de prédisposition.

- La construction d'une banque d'ADN des patients et des témoins qui nous permettra de réaliser des études plus représentatives, touchant toute la population Algérienne, et qui pourra par la suite servir lors de la mise en place d'une thérapie personnalisée.

- Étudier des marqueurs tabagiques tels que les métabolites urinaires comme la cotinine NNAL du tabac, des SNPs au niveau du gène CYP 2A6 qui identifient les fumeurs les plus exposés aux cancérogènes, ce qui nous permettra de dépister les personnes les plus exposées au tabac et donc la détection précoce.

- Il est indispensable de réaliser la cartographie génétique des Algériens, car les fréquences alléliques des gènes diffèrent de celles des autres ethnies, et ce pour réaliser des traitements adaptés à nos gènes.

- La médecine personnalisée permettrait une individualisation des pratiques médicales et constitue une des voies de recherche et de prise en charge les plus prometteuses pour les patients atteints de tumeurs bronchiques.

Il est intéressant de prévoir l'intégration de la bioinformatique et l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé, qui pourront assembler la quantité importante des données fournies par des études réalisées au cours des décennies sur les facteurs de risque des cancers, et réaliser un modèle de détection précoce de la maladie et même pour le diagnostic, le pronostic le traitement et la survie.

Limites de l'étude

Ces résultats significatifs et nouveaux de notre étude ont cependant certaines limites.

- Premièrement, il y a la taille limitée de l'échantillon utilisé dans l'étude et l'inadéquation de notre population en termes de sexe, d'âge et de tabagisme, ce qui peut entraîner un certain biais dans les résultats. Bien que la régression logistique multivariée que nous avons utilisée avec l'ajustement pour les variables de confusion, ces biais ont été dans une large mesure neutralisés cet effet.

- Deuxièmement, comme l'échantillon n'était pas trop grand, la puissance statistique pour détecter l'effet modeste de trois SNP fonctionnels potentiels dans les analyses stratifiées est relativement faible.

- En outre, pour appréhender pleinement la différence dans le patrimoine génétique des différentes populations Nord-africaines, il faudra plus d'études, et certains des résultats rapportés ici peuvent aider à apporter de nouvelles perspectives sur le sujet.

Lors de la réalisation de ce travail, nous avons été confrontés par plusieurs limitations dont les

plus importantes sont les suivantes :

Notre échantillonnage a été effectué au sein de neuf services en charge des CB au sein de neuf services hospitaliers de l'Est algérien qui a abouti à un recrutement de 169 patients. Ce nombre paraît faible par rapport aux statistiques que les épidémiologistes donnent pour ce premier cancer de point de vue incidence et mortalité chez l'homme. Après enquête auprès des médecins nous sommes arrivés à quatre explications possibles :

- La découverte tardive de la maladie (généralement, au stade métastase) et son mauvais pronostic font que les patients trop souvent préfèrent ne pas suivre de traitement.
- Dans le même ordre des choses, les patients décèdent avant même que le bilan clinique soit réalisé.
- Les patients ayant des maladies chroniques sont très âgés, ce qui fait qu'ils supportent mal une chimiothérapie.
- Des patients optent pour un traitement à l'étranger.

Par ailleurs lors de notre intervention, certains patients immunodéprimés et ceux qui ne sont pas consentants n'ont pas été prélevés.

Les patients et les témoins ne sont pas appariés selon sexe et âge : l'intention initiale était de réaliser un recrutement en respectant l'appariement selon sexe âge de même que pour le statut tabagique, mais en pratique nous avons eu une difficulté pour récupérer les informations de notre cohorte. Le recrutement des patients et des témoins était réalisé au hasard et sur consentement éclairé, nous dépendions de la disponibilité d'autres personnes. Bien que le CB touche surtout des hommes âgés entre 50 et 80 ans, les témoins âgés entre 60 et 80 ans étaient réfractaires. Nous avons prospecté auprès de différentes institutions (polycliniques et cliniques privées et entreprises industrielles) et différents services hospitaliers (hématologie, chirurgie, chirurgie thoracique, oncologie), mais nous nous sommes heurtés à des refus ou des complications pratiques parfois insurmontables. Au niveau des mosquées, des autorisations et un infirmier ont été exigés. Le nombre de femmes témoins est plus élevé, car elles ont très facilement adhéré à l'étude.

2- Lors de la recherche des travaux maghrébins sur le cancer du poumon dans le but de comparaison, nous avons réalisé qu'il y a un manque considérable de données sur cette maladie et très peu d'études malgré sa fréquence élevée et l'important taux de mortalité.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- [1] J. Ferlay *et al.*, « Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods », *Int. J. Cancer*, déc. 2018, doi: 10.1002/ijc.31937.
- [2] I. D. S. Silva, *Epidémiologie du cancer: principes et méthodes*. IARC, 1999.
- [3] P. M. de Groot, C. C. Wu, B. W. Carter, et R. F. Munden, « The epidemiology of lung cancer », *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 7, n° 3, p. 220-233, juin 2018, doi: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
- [4] Marieb Elaine N, *Anatomie et physiologie humaines / Elaine N. Marieb ; adaptation française René Lachaine*, Adaptation de la 6e édition américaine. Paris: Pearson éducation, 2005.
- [5] M. J. Licker *et al.*, « Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 81, n° 5, p. 1830-1837, 2006.
- [6] S. Diederich et D. Wormanns, « Impact of low-dose CT on lung cancer screening », *Lung Cancer*, vol. 45, p. S13-S19, 2004, 10.1016/j.lungcan.2004.07.997
- [7] C. Hill et A. Laplanche, « Histoire de la consommation de tabac en France », *Villejuif Fr. Inst. Gustave-Roussy*, 2003.
- [8] D. M. Parkin, P. Pisani, A. D. Lopez, et E. Masuyer, « At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985 », *Int. J. Cancer*, vol. 59, n° 4, p. 494-504, nov. 1994, doi: 10.1002/ijc.2910590411.
- [9] M. Furrukh, « Tobacco Smoking and Lung Cancer », *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, vol. 13, n° 3, p. 345-358, août 2013, doi: 10.12816/0003255.
- [10] P. D. P. Pharoah, A. M. Dunning, B. A. J. Ponder, et D. F. Easton, « Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, n° 11, p. 850-860, nov. 2004, doi: 10.1038/nrc1476.
- [11] J. E. Bailey-Wilson *et al.*, « A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25 », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 75, n° 3, p. 460-474, 2004, doi:10.1086/423857
- [12] M. Soda *et al.*, « Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer », *Nature*, vol. 448, n° 7153, p. 561-566, 2007, doi: 10.1038/nature05945.
- [13] A. J. Vargas et C. C. Harris, « Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 16, no 8, p. 525, 2016, doi: 10.1038/nrc.2016.56.
- [14] C. I. Amos *et al.*, « Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1 », *Nat. Genet.*, vol. 40, n° 5, p. 616-622, mai 2008, doi: 10.1038/ng.109.
- [15] R. J. Hung *et al.*, « A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25 », *Nature*, vol. 452, n° 7187, p. 633-637, avr. 2008, doi: 10.1038/nature06885.
- [16] T. E. Thorgeirsson *et al.*, « A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease », *Nature*, vol. 452, n° 7187, p. 638-642, avr. 2008, doi: 10.1038/nature06846.
- [17] Y. Bossé et C. I. Amos, « A Decade of GWAS Results in Lung Cancer », *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.*, vol. 27, n° 4, p. 363-379, avr. 2018, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0794.

Références bibliographiques

- [18] D. Wu *et al.*, « Association of genetic polymorphisms in the telomerase reverse transcriptase gene with prostate cancer aggressiveness », *Mol. Med. Rep.*, vol. 12, n° 1, p. 489-497, juill. 2015, doi: 10.3892/mmr.2015.3410.
- [19] S. Borah *et al.*, « TERT promoter mutations and telomerase reactivation in urothelial cancer », *Science*, vol. 347, n° 6225, p. 1006-1010, févr. 2015, doi: 10.1126/science.1260200.
- [20] H. Wikman *et al.*, « hOGG1 polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): Significance for lung cancer susceptibility in a caucasian population », *Int. J. Cancer*, vol. 88, n° 6, p. 932-937, déc. 2000, doi: 10.1002/1097-0215(20001215)88:6<932::AID-IJC15>3.0.CO;2-P.
- [21] H. M. Schuller, « Nitrosamines as nicotinic receptor ligands », *Life Sci.*, vol. 80, n° 24-25, p. 2274-2280, mai 2007, doi: 10.1016/j.lfs.2007.03.006.
- [22] aa, *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas 3rd edition* by Burkitt, H. George; Young, Barbara; Heath, John W.; Wheater, published by Churchill Livingstone Paperback, 14306th edition. Churchill Livingstone, 1994.
- [23] A. Stevens et J. Lowe, *Histologie humaine*, 3e édition. Paris: Elsevier Masson, 2006.
- [24] « epathologies: Histologie. » http://www.epathologies.com/acad/h_cd/index.html (consulté le janv. 27, 2021).
- [25] S. S. Sternberg, *Histology for Pathologists*. Lippincott-Raven, 1997.
- [26] S. L. Robbins et R. S. Cotran, *Anatomie pathologique: bases morphologiques et physiopathologiques des maladies*. Piccin, 2000.
- [27] « Fichier:Respiratory system complete fr.svg », *Wikipédia*. Consulté le: janv. 27, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Respiratory_system_complete_fr.svg
- [28] C. Yokochi, J. Rohen, et E. L. Weinreb, *Atlas fotográfico de anatomía del cuerpo humano*. Interamericana McGraw-Hill, 1991.
- [29] P. Driscoll, « Gray's Anatomy, 39th Edition », *Emerg. Med. J. EMJ*, vol. 23, n° 6, p. 492, juin 2006, doi: 10.1136/emj.2005.027847.
- [30] R. Putz et U. Pabst, « Sobotta-Atlas der Anatomie des Menschen », *Chir. Prax.*, vol. 56, n° 1, p. 135-136, 2000.
- [31] B. Mallard, *Pneumologie*. De Boeck Supérieur, 2010.
- [32] S. Paxton, M. Peckham, et A. Knibbs, « The Leeds Histology Guide », 2003, Consulté le: janv. 27, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.histology.leeds.ac.uk/respiratory/respiratory.php>
- [33] N. Akhtar et J. G. Bansal, « Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker », *Curr. Probl. Cancer*, vol. 41, n° 5, p. 328-339, sept. 2017, doi: 10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002.
- [34] S. Jouneau, D. Montani, et C. Tcherakian, *Pneumologie*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [35] R. J. Ginsberg, E. E. Vokes, et K. Rosenzweig, « Non-small cell lung cancer: Epidemiology », *Princ. Pract. Oncol. 6th Ed Phila. Lippincott Wil-Liams Wilkins*, p. 941-959, 2001.
- [36] D. V. R. SA et S. Hellman, *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001.

Références bibliographiques

- [37] R. J. Cersosimo, « Lung cancer: A review », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 59, n° 7, p. 611-642, avr. 2002, doi: 10.1093/ajhp/59.7.611.
- [38] D. E. E. Ahmed *et al.*, « Référentiel pour la préparation de l'ECN - Collège des Enseignants de Pneumologie Édition 2017 », p. 439.
- [39] S. V. Sharma, D. A. Haber, et J. Settleman, « Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 10, n° 4, Art. n° 4, avr. 2010, doi: 10.1038/nrc2820.
- [40] K. Inamura, « Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification », *Front. Oncol.*, vol. 7, 2017, doi: 10.3389/fonc.2017.00193.
- [41] H. Osada et T. Takahashi, « Genetic alterations of multiple tumor suppressors and oncogenes in the carcinogenesis and progression of lung cancer », *Oncogene*, vol. 21, n° 48, Art. n° 48, oct. 2002, doi: 10.1038/sj.onc.1205802.
- [42] L. H. Sobin, « La Classification histologique internationale des Tumeurs. », *Bull. World Health Organ.*, vol. 60, n° 2, p. 171, 1982.
- [43] W. D. Travis *et al.*, « The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 10, n° 9, p. 1243-1260, sept. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- [44] W. TRAVIS, « Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart », *WHO Classifi Cation Tumors Epithelioid HaemangioendotheliomaAngiosarcoma*, p. 97-98, 2004.
- [45] S. Lantuejoul, I. Rouquette, E. Brambilla, et W. D. Travis, « Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies », in *Annales de Pathologie*, 2016, vol. 36, n° 1, p. 5-14, doi: 10.1016/j.annpat.2015.11.010.
- [46] W. D. Travis *et al.*, « International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 6, n° 2, p. 244-285, févr. 2011, doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
- [47] B. Planquette, *L'indispensable en stage de pneumologie*. Elsevier Health Sciences, 2019.
- [48] J. A. Barta, C. A. Powell, et J. P. Wisnivesky, « Global epidemiology of lung cancer », *Ann. Glob. Health*, vol. 85, n° 1, 2019, doi: 10.5334/aogh.2419.
- [49] M. Noguchi *et al.*, « Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis », *Cancer*, vol. 75, n° 12, p. 2844-2852, 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19950615)75:12<2844::AID-CNCR2820751209>3.0.CO;2-%23.
- [50] P. F. Denoix, « Nomenclature classification des cancers », *Bull Inst Nat HygParis*, vol. 7, p. 743-748, 1952.
- [51] M. B. Amin *et al.*, « The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, n° 2, p. 93-99, 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [52] GCO IARC 2020, « Cancer today ». <http://gco.iarc.fr/today/home> (consulté le févr. 02, 2021).
- [53] N. Guibert, J. D. Milia, et J. Mazieres, « Épidémiologie moléculaire du cancer bronchique », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 33, n° 8, p. 675-681, oct. 2016, doi: 10.1016/j.rmr.2016.01.007.

Références bibliographiques

- [54] I. Rouquette *et al.*, « Characteristics of lung cancer in women: Importance of hormonal and growth factors », *Lung Cancer*, vol. 76, n° 3, p. 280-285, juin 2012, doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.023.
- [55] S. Couraud, G. Zalcman, B. Milleron, F. Morin, et P.-J. Souquet, « Lung cancer in never smokers – A review », *Eur. J. Cancer*, vol. 48, n° 9, p. 1299-1311, juin 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.007.
- [56] A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, et E. Ward, « Cancer Statistics, 2010 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 60, n° 5, p. 277-300, sept. 2010, doi: 10.3322/caac.20073.
- [57] A. Bounedjar *et al.*, « Incidence of lung cancer in males and females in Algeria: The lung cancer registry in Algeria (LuCaReAl) », *Cancer Epidemiol.*, vol. 69, p. 101799, déc. 2020, doi: 10.1016/j.canep.2020.101799.
- [58] M. H. Cherif, L. Kara, S. Atoui, et F. Boudefar, « Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est Algérien, 2014-2017 », *Algerian J. Health Sci.*, p. 13.
- [59] F. Skander et D. Larbaoui, « Epidemiology of smoking in the Wilaya population of Algeria », *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 37, n° 2, p. 143-148, 1989.
- [60] M. Hamdi Cherif *et al.*, « Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014 », *J Cancer Res Ther*, vol. 3, no 9, p. 100-104, 2015, doi: 10.14312/2052-4994.2015-14.
- [61] M. H. Cherif *et al.*, « Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study », *BMC Cancer*, vol. 14, n° 1, p. 1-8, 2014, doi: 10.1186/1471-2407-14-637.
- [62] A. J. Alberg et J. M. Samet, « Epidemiology of Lung Cancer* », *Chest*, vol. 123, n° 1, p. 21S-49S, janv. 2003, doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.21S.
- [63] S. S. Hecht et E. Szabo, « Fifty Years of Tobacco Carcinogenesis Research: From Mechanisms to Early Detection and Prevention of Lung Cancer », *Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.)*, vol. 7, n° 1, p. 1-8, janv. 2014, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0371.
- [64] G. Zhou, « Tobacco, air pollution, environmental carcinogenesis, and thoughts on conquering strategies of lung cancer », *Cancer Biol. Med.*, vol. 16, n° 4, p. 700, 2019, doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0180.
- [65] S. S. Hecht, « Lung carcinogenesis by tobacco smoke », *Int. J. Cancer*, vol. 131, n° 12, p. 2724-2732, 2012, doi: 10.1002/ijc.27816.
- [66] P. Boffetta, « Classic Epidemiology of Lung Cancer », in *IASLC thoracic oncology*, Elsevier, 2018, p. 1-8. e3, doi: 10.1016/B978-0-323-52357-8.00001-9.
- [67] S. S. Hecht, « Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention », *Lancet Oncol.*, vol. 3, n° 8, p. 461-469, août 2002, doi: 10.1016/S1470-2045(02)00815-X.
- [68] S. S. Hecht, « Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, n° 14, p. 1194-1210, juill. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.14.1194.
- [69] S. S. Hecht, « Biochemistry, Biology, and Carcinogenicity of Tobacco-Specific N - Nitrosamines[†] », *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 11, n° 6, p. 559-603, juin 1998, doi: 10.1021/tx980005y.
- [70] E. Nooshinfar, D. Bashash, M. Abbasalizadeh, A. Safaroghli-Azar, P. Sadreazami, et M. Esmail Akbari, « The molecular mechanisms of tobacco in cancer pathogenesis », *Iran. J. Cancer Prev.*, vol. 10, n° 1, 2017, doi: 10.17795/ijcp-7902.

Références bibliographiques

- [71] S. S. Hecht, « Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, n° 10, Art. n° 10, déc. 2003, doi: 10.1038/nrc1190.
- [72] J. Berthiller *et al.*, « Cannabis Smoking and Risk of Lung Cancer in Men: A Pooled Analysis of Three Studies in Maghreb », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 3, n° 12, p. 1398-1403, déc. 2008, doi: 10.1097/JTO.0b013e31818ddcde.
- [73] S. Aldington *et al.*, « Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study », *Eur. Respir. J.*, vol. 31, n° 2, p. 280-286, 2008, doi: 10.1183/09031936.00065707.
- [74] International Agency for Research on Cancer, Éd., *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 11 - 18 June 2002*. Lyon: IARC, 2004.
- [75] D. Trichopoulos, A. Kalandidi, L. Sparros, et B. Macmahon, « Lung cancer and passive smoking », *Int. J. Cancer*, vol. 27, n° 1, p. 1-4, 1981, doi: 10.1002/ijc.2910270102.
- [76] T. Hirayama, « Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. », *Br Med J Clin Res Ed*, vol. 282, n° 6259, p. 183-185, 1981, doi: 10.1136/bmj.282.6259.183.
- [77] A. K. Hackshaw, M. R. Law, et N. J. Wald, « The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke », *Bmj*, vol. 315, n° 7114, p. 980-988, 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7114.980.
- [78] P. Boffetta, « Epidemiology of environmental and occupational cancer », *Oncogene*, vol. 23, n° 38, p. 6392-6403, 2004, doi: 10.1038/sj.onc.1207715.
- [79] L. Stayner *et al.*, « Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke », *Am. J. Public Health*, vol. 97, n° 3, p. 545-551, 2007, doi: 10.2105/AJPH.2004.061275.
- [80] P. Boffetta *et al.*, « Cigar and Pipe Smoking and Lung Cancer Risk: a Multicenter Study From Europe », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, n° 8, p. 697-701, avr. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.8.697.
- [81] P. Boffetta, J. Trédaniel, et A. Greco, « Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. », *Environ. Health Perspect.*, vol. 108, n° 1, p. 73-82, 2000, doi: 10.1289/ehp.0010873.
- [82] J. F. Knox, S. Holmes, R. Doll, et I. D. Hill, « Mortality from lung cancer and other causes among workers in an asbestos textile factory », *Occup. Environ. Med.*, vol. 25, n° 4, p. 293-303, 1968, doi: 10.1136/oem.25.4.293.
- [83] J. Peto, R. Doll, C. Hermon, W. Binns, R. Clayton, et T. Goffe, « Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory », *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 29, n° 3, p. 305-355, 1985, doi: 10.1093/annhyg/29.3.305.
- [84] N. R. Council, « Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects », 1986.
- [85] D. Loomis *et al.*, « The carcinogenicity of outdoor air pollution », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 13, p. 1262, 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70487-X.
- [86] A. H. Emmanuel, K. S. Terhamba, et A. N. Becky, « Radioactivity of local tobacco and some selected brands of cigarettes », *Int. J. Phys. Sci.*, vol. 7, n° 2, p. 205-213, 2012, doi: 10.5897/IJPS11.1222.

Références bibliographiques

- [87] M. Kreuzer, N. Fenske, M. Schnelzer, et L. Walsh, « Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners », *Br. J. Cancer*, vol. 113, n° 9, p. 1367-1369, 2015, doi: 10.1038/bjc.2015.324.
- [88] N. R. Council, « Health effects of exposure to radon: BEIR VI », 1999.
- [89] N. R. Council, « Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV », 1988.
- [90] J. H. Lubin *et al.*, « Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners », *Radiat. Res.*, vol. 147, n° 2, p. 126-134, 1997, doi: 10.2307/3579412.
- [91] M. C. Alavanja, R. C. Brownson, et J. Benichou, « Estimating the effect of dietary fat on the risk of lung cancer in nonsmoking women », *Lung Cancer*, vol. 14, p. S63-S74, 1996, doi: 10.1016/S0169-5002(96)90211-1.
- [92] C. A. Swanson, C. C. Brown, R. Sinha, M. Kulldorff, R. C. Brownson, et M. C. Alavanja, « Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women's Health Study (United States) », *Cancer Causes Control*, vol. 8, n° 6, p. 883-893, 1997, doi: 10.1023/A:1018468429744.
- [93] E. De Stefani *et al.*, « Fatty foods and the risk of lung cancer: A case-control study from Uruguay », *Int. J. Cancer*, vol. 71, n° 5, p. 760-766, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970529)71:5<760::AID-IJC12>3.0.CO;2-C.
- [94] M. T. Goodman, L. N. Kolonel, C. N. Yoshizawa, et J. H. Hankin, « The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung cancer in Hawaii », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 128, n° 6, p. 1241-1255, 1988, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115078.
- [95] W. C. R. Fund et A. I. for C. Research, *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*, vol. 1. Amer Inst for Cancer Research, 2007.
- [96] J. Clark et M. You, « Chemoprevention of lung cancer by tea », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 50, n° 2, p. 144-151, 2006, doi: 10.1002/mnfr.200500135.
- [97] C. S. D. Cruz, L. T. Tanoue, et R. A. Matthay, « Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention », *Clin. Chest Med.*, vol. 32, n° 4, p. 605-644, déc. 2011, doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
- [98] D. R. Brenner *et al.*, « Alcohol consumption and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium and the SYNERGY study », *Cancer Epidemiol.*, vol. 58, p. 25-32, 2019, doi: 10.1016/j.canep.2018.10.006.
- [99] E. V. Bandera, J. L. Freudenheim, et J. E. Vena, « Alcohol consumption and lung cancer: a review of the epidemiologic evidence », *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.*, vol. 10, n° 8, p. 813-821, 2001.
- [100] V. Bagnardi *et al.*, « Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis », *Br. J. Cancer*, vol. 112, n° 3, p. 580-593, 2015, doi: 10.1038/bjc.2014.579.
- [101] S. A. Ahrendt *et al.*, « Alcohol consumption and cigarette smoking increase the frequency of p53 mutations in non-small cell lung cancer », *Cancer Res.*, vol. 60, n° 12, p. 3155-3159, 2000.
- [102] A. Matakidou, T. Eisen, et R. S. Houlston, « Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk », *Br. J. Cancer*, vol. 93, n° 7, p. 825-833, 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602769.

Références bibliographiques

- [103] A. G. Schwartz et J. C. Ruckdeschel, « Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 173, n° 1, p. 16-22, 2006, doi: 10.1164/rccm.200502-235PP.
- [104] A. G. Schwartz, G. M. Prysak, C. H. Bock, et M. L. Cote, « The molecular epidemiology of lung cancer », *Carcinogenesis*, vol. 28, n° 3, p. 507-518, 2007, doi: 10.1093/carcin/bgl253.
- [105] S. Zöchbauer-Müller et J. D. Minna, « The biology of lung cancer including potential clinical applications. », *Chest Surg. Clin. N. Am.*, vol. 10, n° 4, p. 691-708, 2000.
- [106] S. Zöchbauer-Müller, A. F. Gazdar, et J. D. Minna, « Molecular pathogenesis of lung cancer », *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 64, n° 1, p. 681-708, 2002, doi: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.155828
- [107] Y. Sekido, K. M. Fong, et J. D. Minna, « Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer*, vol. 1378, n° 1, p. F21-F59, août 1998, doi: 10.1016/S0304-419X(98)00010-9.
- [108] K. M. Fong *et al.*, « Molecular basis of lung carcinogenesis », in *The Molecular Basis of Human Cancer*, Springer, 2017, p. 447-496, doi: 10.1007/978-1-59745-458-2_28.
- [109] L. Mao, « Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications », *Lung Cancer*, vol. 34, p. S27-S34, 2001, doi: 10.1016/S0169-5002(01)00341-5.
- [110] P. Liu *et al.*, « Identification of somatic mutations in non-small cell lung carcinomas using whole-exome sequencing », *Carcinogenesis*, vol. 33, n° 7, p. 1270-1276, 2012, doi: 10.1093/carcin/bgs148.
- [111] S. B. Baylın, J. G. Herman, J. R. Graff, P. M. Vertino, et J.-P. Issa, « Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia », *Adv. Cancer Res.*, vol. 72, p. 141-196, 1997, doi: 10.1016/S0065-230X(08)60702-2.
- [112] J. M. Bishop, « Molecular themes in oncogenesis », *Cell*, vol. 64, n° 2, p. 235-248, 1991, doi: 10.1016/0092-8674(91)90636-D.
- [113] T. Hunter, « Cooperation between oncogenes », *Cell*, vol. 64, n° 2, p. 249-270, 1991, doi: 10.1016/0092-8674(91)90637-E.
- [114] P. C. Nowell, « The clonal evolution of tumor cell populations », *Science*, vol. 194, n° 4260, p. 23-28, 1976, doi: 10.1126/science.959840.
- [115] S. B. Baylın, « Tying it all together: epigenetics, genetics, cell cycle, and cancer », *Science*, vol. 277, n° 5334, p. 1948-1949, 1997, doi: 10.1126/science.277.5334.1948.
- [116] K. M. Fong, Y. Sekido, A. F. Gazdar, et J. D. Minna, « Lung cancer• 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications », *Thorax*, vol. 58, n° 10, p. 892-900, 2003, doi: 10.1136/thorax.58.10.892.
- [117] A. El-Telbany et P. C. Ma, « Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any? », *Genes Cancer*, vol. 3, n° 7-8, p. 467-480, 2012, doi: 10.1177/1947601912465177.
- [118] Y. Sekido, K. M. Fong, et J. D. Minna, « Molecular genetics of lung cancer », *Annu. Rev. Med.*, vol. 54, n° 1, p. 73-87, 2003, doi: 10.1146/annurev.med.54.101601.152202.
- [119] W. A. Cooper, D. C. Lam, S. A. O'Toole, et J. D. Minna, « Molecular biology of lung cancer », *J. Thorac. Dis.*, vol. 5, n° Suppl 5, p. S479, 2013.

Références bibliographiques

- [120] H. Xu, M. R. Spitz, C. I. Amos, et S. Shete, « Complex segregation analysis reveals a multigene model for lung cancer », *Hum. Genet.*, vol. 116, n° 1-2, p. 121-127, 2005, doi: 10.1007/s00439-004-1212-9.
- [121] A. Matakidou *et al.*, « Case-control study of familial lung cancer risks in UK women », *Int. J. Cancer*, vol. 116, n° 3, p. 445-450, 2005, doi: 10.1002/ijc.21012.
- [122] B. Dautzenberg, « Qui décide d'allumer la cigarette ? », *Laennec*, vol. Tome 55, n° 3, p. 23-33, 2007, doi: 10.3917/lae.073.0023.
- [123] N. L. Benowitz, « Clinical Pharmacology of Nicotine: Implications for Understanding, Preventing, and Treating Tobacco Addiction », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 83, n° 4, p. 531-541, 2008, doi: 10.1038/clpt.2008.3.
- [124] H. Yang, M. R. Spitz, D. J. Stewart, C. Lu, I. P. Gorlov, et X. Wu, « ATM sequence variants associate with susceptibility to non-small cell lung cancer », *Int. J. Cancer*, vol. 121, n° 10, p. 2254-2259, 2007, doi: 10.1002/ijc.22918.
- [125] X. Shi, S. Zhou, Z. Wang, Z. Zhou, et Z. Wang, « CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: a meta-analysis », *Lung Cancer*, vol. 59, n° 2, p. 155-163, 2008, doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.004.
- [126] C. Kiyohara, K. Wakai, H. Mikami, K. Sido, M. Ando, et Y. Ohno, « Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of environmental tobacco smoke and lung cancer: A case-control study in Japanese nonsmoking women », *Int. J. Cancer*, vol. 107, n° 1, p. 139-144, 2003, doi: 10.1002/ijc.11355.
- [127] S. Raimondi *et al.*, « Metabolic gene polymorphisms and lung cancer risk in non-smokers: An update of the GSEC study », *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 592, n° 1, p. 45-57, déc. 2005, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.06.002.
- [128] J. Yin, J. Li, Y. Ma, L. Guo, H. Wang, et U. Vogel, « The DNA repair gene ERCC2/XPD polymorphism Arg 156Arg (A22541C) and risk of lung cancer in a Chinese population », *Cancer Lett.*, vol. 223, n° 2, p. 219-226, 2005, doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.032.
- [129] S. Benhamou *et al.*, « Meta-and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk », *Carcinogenesis*, vol. 23, n° 8, p. 1343-1350, 2002, doi: 10.1093/carcin/23.8.1343.
- [130] G. Li, X. Zhai, Z. Zhang, R. M. Chamberlain, M. R. Spitz, et Q. Wei, « MDM2 gene promoter polymorphisms and risk of lung cancer: a case-control analysis », *Carcinogenesis*, vol. 27, n° 10, p. 2028-2033, 2006, doi: 10.1093/carcin/bgl047.
- [131] C. Kiyohara, K. Yoshimasu, K. Takayama, et Y. Nakanishi, « NQO1, MPO, and the risk of lung cancer: a HuGE review », *Genet. Med.*, vol. 7, n° 7, p. 463-478, 2005, doi: 10.1097/01.gim.0000177530.55043.c1.
- [132] K. K. Divine *et al.*, « The XRCC1 399 glutamine allele is a risk factor for adenocarcinoma of the lung », *Mutat. Res. Repair*, vol. 461, n° 4, p. 273-278, 2001, doi: 10.1016/S0921-8777(00)00059-8.
- [133] T. R. Cech et J. Lingner, « Telomerase and the chromosome end replication problem », in *Ciba Found Symp*, 1997, vol. 211, n° ARTICLE, p. 20-8; discussion 28-34.
- [134] N. C. Campanella *et al.*, « Low frequency of TERT promoter mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 23, n° 6, p. 877-879, 2015, doi: 10.1038/ejhg.2014.195.

Références bibliographiques

- [135] R. Batista *et al.*, « The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism », *Int. J. Cancer*, vol. 139, n° 2, p. 414-423, 2016, doi: 10.1002/ijc.30057.
- [136] K. Motaparthy *et al.*, « TERT and TERT promoter in melanocytic neoplasms: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and prognosis », *J. Cutan. Pathol.*, vol. 47, n° 8, p. 710-719, 2020, doi: 10.1111/cup.13691.
- [137] X. Ma *et al.*, « Recurrent TERT promoter mutations in non-small cell lung cancers », *Lung Cancer*, vol. 86, n° 3, p. 369-373, déc. 2014, doi: 10.1016/j.lungcan.2014.10.009.
- [138] N. Wang *et al.*, « Genetic and epigenetic background and protein expression profiles in relation to telomerase activation in medullary thyroid carcinoma », *Oncotarget*, vol. 7, n° 16, p. 21332-21346, févr. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.7237.
- [139] H. D. Hosgood III, R. Cawthon, X. He, S. Chanock, et Q. Lan, « Genetic variation in telomere maintenance genes, telomere length, and lung cancer susceptibility », *Lung Cancer*, vol. 66, n° 2, p. 157-161, 2009, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.005.
- [140] P. M. Lansdorp, « Telomeres and disease », *EMBO J.*, vol. 28, n° 17, p. 2532-2540, 2009, doi: 10.1038/emboj.2009.172.
- [141] I. Fernandez-Garcia, C. Ortiz-de-Solorzano, et L. M. Montuenga, « Telomeres and telomerase in lung cancer », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 3, n° 10, p. 1085-1088, 2008, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181886713.
- [142] C. Kelleher, M. T. Teixeira, K. Förstemann, et J. Lingner, « Telomerase: biochemical considerations for enzyme and substrate », *Trends Biochem. Sci.*, vol. 27, n° 11, p. 572-579, 2002, doi: 10.1016/S0968-0004(02)02206-5
- [143] M. Samy, « Télomerase et destin des tumeurs neuroblastiques », Paris 11, 2010.
- [144] S. A. Savage *et al.*, « Genetic variation in five genes important in telomere biology and risk for breast cancer », *Br. J. Cancer*, vol. 97, n° 6, p. 832-836, 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603934.
- [145] S. E. Bojesen *et al.*, « Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer », *Nat. Genet.*, vol. 45, n° 4, p. 371-384, 2013, doi: 10.1038/ng.2566.
- [146] P. S. Rachakonda *et al.*, « TERT promoter mutations in bladder cancer affect patient survival and disease recurrence through modification by a common polymorphism », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, n° 43, p. 17426-17431, 2013, doi: 10.1073/pnas.1310522110.
- [147] S. W. Jung *et al.*, « Prognostic impact of telomere maintenance gene polymorphisms on hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B », *Hepatology*, vol. 59, n° 5, p. 1912-1920, 2014, doi: 10.1002/hep.26655.
- [148] K. Lotfi *et al.*, *Association of TERT polymorphism with acute myeloid leukemia risk and prognosis*. AACR, 2015, doi: 10.1158/1538-7445.AM2015-5275.
- [149] E. Ko, H.-W. Seo, E. S. Jung, B. Kim, et G. Jung, « The TERT promoter SNP rs2853669 decreases E2F1 transcription factor binding and increases mortality and recurrence risks in liver cancer », *Oncotarget*, vol. 7, n° 1, p. 684, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.6331.

Références bibliographiques

- [150] J. Shen *et al.*, « Multiple genetic variants in telomere pathway genes and breast cancer risk », *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.*, vol. 19, n° 1, p. 219-228, 2010, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0771.
- [151] Z. Liu *et al.*, « Association between TERT rs2853669 polymorphism and cancer risk: A meta-analysis of 9,157 cases and 11,073 controls », *PLOS ONE*, vol. 13, n° 3, p. e0191560, mars 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0191560.
- [152] S. S. Yoo *et al.*, « TERT Polymorphism rs2853669 Influences on Lung Cancer Risk in the Korean Population », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 30, n° 10, p. 1423, 2015, doi: 10.3346/jkms.2015.30.10.1423.
- [153] M. Meyerson *et al.*, « hEST2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization », *Cell*, vol. 90, n° 4, p. 785-795, 1997, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80538-3.
- [154] C.-P. Hsu, N.-Y. Hsu, L.-W. Lee, et J.-L. Ko, « Ets2 binding site single nucleotide polymorphism at the hTERT gene promoter—effect on telomerase expression and telomere length maintenance in non-small cell lung cancer », *Eur. J. Cancer*, vol. 42, n° 10, p. 1466-1474, 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2006.02.014.
- [155] D. Xu, J. Dwyer, H. Li, W. Duan, et J.-P. Liu, « Ets2 Maintains hTERT Gene Expression and Breast Cancer Cell Proliferation by Interacting with c-Myc* », *J. Biol. Chem.*, vol. 283, n° 35, p. 23567-23580, août 2008, doi: 10.1074/jbc.M800790200.
- [156] C.-K. Park *et al.*, « Expression level of hTERT is regulated by somatic mutation and common single nucleotide polymorphism at promoter region in glioblastoma », *Oncotarget*, vol. 5, n° 10, p. 3399-3407, mai 2014, doi: 10.18632/oncotarget.1975.
- [157] P. Brennan, P. Hainaut, et P. Boffetta, « Genetics of lung-cancer susceptibility », *Lancet Oncol.*, vol. 12, n° 4, p. 399-408, 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70126-1.
- [158] C.-H. Chang *et al.*, « Interactive Effect of Cigarette Smoking With Human 8-Oxoguanine DNA N-Glycosylase 1 (hOGG1) Polymorphisms on the Risk of Lung Cancer: A Case-Control Study in Taiwan », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 170, n° 6, p. 695-702, sept. 2009, doi: 10.1093/aje/kwp019.
- [159] « OGG1 8-oxoguanine DNA glycosylase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4968> (consulté le avr. 04, 2021).
- [160] P.-T. Zhou, B. Li, J. Ji, M.-M. Wang, et C.-F. Gao, « A systematic review and meta-analysis of the association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and cancers », *Med. Oncol.*, vol. 32, n° 2, févr. 2015, doi: 10.1007/s12032-014-0472-z.
- [161] Q. Lan, « Oxidative damage-related genes AKR1C3 and OGG1 modulate risks for lung cancer due to exposure to PAH-rich coal combustion emissions », *Carcinogenesis*, vol. 25, n° 11, p. 2177-2181, juin 2004, doi: 10.1093/carcin/bgh240.
- [162] L. Hatt *et al.*, « OGG1 expression and OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer in a prospective study », *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 639, n° 1-2, p. 45-54, mars 2008, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.11.002.
- [163] K. Essalhi, « Interaction entre yOgg1, une ADN glycosylase de la voie BER, et l'ADN polymérase répliquative Pol ϵ chez *Saccharomyces cerevisiae* », Université d'Orléans, 2013.

Références bibliographiques

- [164] S. Boiteux et J. P. Radicella, « The human OGG1 gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 377, n° 1, p. 1-8, 2000, doi: 10.1006/abbi.2000.1773.
- [165] W.-X. Duan *et al.*, « The Association between OGG1 Ser326Cys Polymorphism and Lung Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis of 27 Studies », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 4, p. e35970, avr. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0035970.
- [166] M. Audebert *et al.*, « Alterations of the DNA repair gene OGG1 in human clear cell carcinomas of the kidney », *Cancer Res.*, vol. 60, n° 17, p. 4740-4744, 2000.
- [167] M. Audebert, J. P. Radicella, et M. Dizdaroglu, « Effect of single mutations in the OGG1 gene found in human tumors on the substrate specificity of the Ogg1 protein », *Nucleic Acids Res.*, vol. 28, n° 14, p. 2672-2678, 2000, doi: 10.1093/nar/28.14.2672.
- [168] Y. Wang, P. Broderick, A. Matakidou, T. Eisen, et R. S. Houlston, « Chromosome 15q25 (CHRNA3-CHRNA5) Variation Impacts Indirectly on Lung Cancer Risk », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 4, p. e19085, avr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0019085.
- [169] B. Forget *et al.*, « A Human Polymorphism in CHRNA5 Is Linked to Relapse to Nicotine Seeking in Transgenic Rats », *Curr. Biol.*, vol. 28, n° 20, p. 3244-3253.e7, oct. 2018, doi: 10.1016/j.cub.2018.08.044.
- [170] L. Le Marchand *et al.*, « Smokers with the CHRNA Lung Cancer-Associated Variants Are Exposed to Higher Levels of Nicotine Equivalents and a Carcinogenic Tobacco-Specific Nitrosamine », *Cancer Res.*, vol. 68, n° 22, p. 9137-9140, nov. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2271.
- [171] M. Oudjehih *et al.*, « Smokeless Tobacco Use, Cigarette Smoking, and Upper Aerodigestive Tract Cancers: A Case-Control Study in the Batna Region, Algeria, 2008-2011 », *Tob. Use Insights*, vol. 13, p. 1179173X20902239, 2020, doi: 10.1177/1179173X20902239
- [172] C. Wu *et al.*, « Genetic Variants on Chromosome 15q25 Associated with Lung Cancer Risk in Chinese Populations », *Cancer Res.*, vol. 69, n° 12, p. 5065-5072, juin 2009, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0081.
- [173] E. H. Lips *et al.*, « Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity and tobacco-related cancers among 17 000 individuals », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 39, n° 2, p. 563-577, avr. 2010, doi: 10.1093/ije/dyp288.
- [174] M. Sedivcová, P. Martínek, J. Stehlík, P. Grossmann, J. Kašpírková, et T. Vaneček, « Sequencing-classical method », *Cesk. Patol.*, vol. 49, n° 3, p. 122-128, 2013.
- [175] J. W. Brandis, « Dye structure affects Taq DNA polymerase terminator selectivity », *Nucleic Acids Res.*, vol. 27, n° 8, p. 1912-1918, 1999, doi: 10.1093/nar/27.8.1912.
- [176] A. Ketfi, N. Zanoun, I. Laouedj, M. Gharnaout, et S. Fraga, « Cancer bronchique primitif et risques professionnels dans une population Nord-Africaine », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 37, oct. 2020, doi: 10.11604/pamj.2020.37.120.21755.
- [177] F. Adila, F. Ziane, F. Chiba, S. Guediri, A. Benzadi, et A. Zitouni, « Le cancer bronchique dans un service de pneumologie : étude de série de 640 cas », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A110, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.239.
- [178] A. Ketfi, M. Jaafar, D. Ihadadene, O. Chabati, et M. Gharnaout, « Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A223, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.515.

Références bibliographiques

- [179] A. Otsmane *et al.*, « Clinico-epidemiological profile and redox imbalance of lung cancer patients in Algeria », *J. Med. Life*, vol. 11, n° 3, p. 210-217, sept. 2018, doi: 10.25122/jml-2018-0041.
- [180] D. Bourkadi, K. Sahraoui, A. Zaoui, A. Bouchareb, E. E. Bouzidi, et M. A. Bennani, « Délais de prise en charge du cancer bronchopulmonaire primitif, expérience du service de pneumologie B, CHU d'Oran », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A221, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.509.
- [181] D. Ihadadene et M. Gharnaout, « Particularités radiocliniques et histologiques du cancer bronchique chez le sujet non fumeur », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A225, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.520.
- [182] N. Harir, S. Zeggai, et A. Maalem, « Profil épidémiologie et pathologique du cancer du poumon dans l'Ouest-algérien : à propos de 772 cas », *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, vol. 7, n° 1, p. 22-26, févr. 2015, doi: 10.1007/s12558-014-0336-7.
- [183] K. Y. Belmokhtar *et al.*, « Cancer du poumon au Maroc Oriental: où en sommes-nous? », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 34, n° 177, 05 2019, doi: 10.11604/pamj.2019.34.177.19934.
- [184] I. Mejri, S. Ben Saad, H. Daghfous, M. Ben Khelifa, et F. Tritar, « Le cancer pulmonaire primitif en Tunisie : du diagnostic au traitement », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 32, p. A131, janv. 2015, doi: 10.1016/j.rmr.2014.10.666.
- [185] « Cancer bronchique primitif chez la femme : étude rétrospective à propos de 63 cas - EM[consulte] », janv. 2009. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/196681> (consulté le mars 19, 2020).
- [186] S. Joobeur, A. B. Saad, A. Migaou, N. Fahem, S. C. Mhamed, et N. Rouatbi, « Survie et facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet jeune au centre tunisien », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 35, n° 19, janv. 2020, doi: 10.11604/pamj..35.19.21100.
- [187] A. Alaoui-Yazidi, L. Amro, et H. Sajiai, « Profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech) », *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, vol. 5, n° 2, p. 88-93, mai 2013, doi: 10.1007/s12558-013-0255-z.
- [188] S. Agrebi, H. Racil, S. Habibech, S. Bacha, et N. Chaouch, « Moyens diagnostiques du cancer broncho-pulmonaire primitif chez l'homme en Tunisie », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, p. A207, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.10.473.
- [189] K. Thiam *et al.*, « Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 1, p. 15-21, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.012.
- [190] J. Trédaniel, « Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 10, n° 3, p. 182-185, oct. 2018, doi: 10.1016/S1877-1203(18)30008-9.
- [191] S. Novello, L. P. Stabile, et J. M. Siegfried, « 5 - Gender-Related Differences in Lung Cancer », in *IASLC Thoracic Oncology (Second Edition)*, H. I. Pass, D. Ball, et G. V. Scagliotti, Éd. Philadelphia: Content Repository Only!, 2018, p. 30-45.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-52357-8.00005-6.
- [192] I. T. S. Yu, Y. Chiu, J. S. K. Au, T. Wong, et J. Tang, « Dose-Response Relationship between Cooking Fumes Exposures and Lung Cancer among Chinese Nonsmoking Women », *Cancer Res.*, vol. 66, n° 9, p. 4961-4967, mai 2006, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2932.
- [193] L. M. O'Keefe, G. Taylor, R. R. Huxley, P. Mitchell, M. Woodward, et S. A. Peters, « Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis », *BMJ Open*, vol. 8, n° 10, p. e021611, 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2018-021611.

Références bibliographiques

- [194] L. A. Torre, R. L. Siegel, et A. Jemal, « Lung Cancer Statistics », in *Lung Cancer and Personalized Medicine*, vol. 893, A. Ahmad et S. Gadgeel, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2016, p. 1-19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.
- [195] B. N. Arnold *et al.*, « Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 11, n° 7, p. 1121-1131, juill. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.023.
- [196] W. Zhong, J. Zhao, K. Huang, J. Zhang, et Z. Chen, « Comparison of clinicopathological and molecular features between young and old patients with lung cancer », *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 11, n° 2, p. 1031-1035, févr. 2018.
- [197] A. G. Sacher, S. E. Dahlberg, J. Heng, S. Mach, P. A. Jänne, et G. R. Oxnard, « Lung cancer diagnosed in the young is associated with enrichment for targetable genomic alterations and poor prognosis », *JAMA Oncol.*, vol. 2, n° 3, p. 313-320, mars 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4482.
- [198] R. Doll et A. B. Hill, « Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors », *Br. Med. J.*, vol. 1, n° 5395, p. 1399, 1964, doi: 10.1136/bmj.1.5395.1399.
- [199] R. Doll et A. B. Hill, « The mortality of doctors in relation to their smoking habits », *Br. Med. J.*, vol. 1, n° 4877, p. 1451, 1954, doi: 10.1136/bmj.1.4877.1451.
- [200] R. Doll et A. B. Hill, « Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung », *Br. Med. J.*, vol. 2, n° 4797, p. 1271, 1952, doi: 10.1136/bmj.2.4797.1271.
- [201] R. Doll et A. B. Hill, « Lung Cancer and Other Causes of Death in Relation to Smoking », *Br. Med. J.*, vol. 2, n° 5001, p. 1071-1081, nov. 1956, doi: 10.1136/bmj.2.5001.1071.
- [202] R. Doll, R. Peto, J. Boreham, et I. Sutherland, « Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors », *Bmj*, vol. 328, n° 7455, p. 1519, 2004, doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE
- [203] R. Doll, R. Peto, K. Wheatley, R. Gray, et I. Sutherland, « Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors », *Bmj*, vol. 309, n° 6959, p. 901-911, 1994, doi: 10.1136/bmj.309.6959.901.
- [204] R. Doll et R. Peto, « Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. », *Br Med J*, vol. 2, n° 6051, p. 1525-1536, 1976, doi: 10.1136/bmj.2.6051.1525.
- [205] R. Doll et M. C. Pike, « Trends in mortality among British doctors in relation to their smoking habits », *J. R. Coll. Physicians Lond.*, vol. 6, n° 2, p. 216, 1972.
- [206] M. E. Di Cicco, V. Ragazzo, et T. Jacinto, « Mortality in relation to smoking: the British Doctors Study », *Breathe*, vol. 12, n° 3, p. 275-276, sept. 2016, doi: 10.1183/20734735.013416.
- [207] R. Doll et A. B. Hill, « Smoking And Carcinoma Of The Lung: Preliminary Report », *Br. Med. J.*, vol. 2, n° 4682, p. 739-748, 1950, doi: 10.1136/bmj.2.4682.739.
- [208] M. S. Islam *et al.*, « Lung cancer risk in relation to nicotinic acetylcholine receptor, CYP2A6 and CYP1A1 genotypes in the Bangladeshi population », *Clin. Chim. Acta*, vol. 416, p. 11-19, févr. 2013, doi: 10.1016/j.cca.2012.11.011.
- [209] J. Hovanec *et al.*, « Lung cancer and socioeconomic status in a pooled analysis of case-control studies », *PloS One*, vol. 13, n° 2, p. e0192999, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0192999.

Références bibliographiques

- [210] H. Kaanane *et al.*, « Association of variants in IL6-related genes with lung cancer risk in Moroccan population », *Lung*, vol. 197, n° 5, p. 601-608, 2019, doi: 10.1007/s00408-019-00261-0.
- [211] D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, et P. Pisani, « Global Cancer Statistics, 2002 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 55, n° 2, p. 74-108, 2005, doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
- [212] R. Taylor, F. Najafi, et A. Dobson, « Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 36, n° 5, p. 1048-1059, oct. 2007, doi: 10.1093/ije/dym158.
- [213] C. Stapelfeld, C. Dammann, et E. Maser, « Sex-specificity in lung cancer risk », *Int. J. Cancer*, vol. 0, n° 0, oct. 2019, doi: 10.1002/ijc.32716.
- [214] H. A. Risch et A. B. Miller, « Re: Are women more susceptible to lung cancer? », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 96, n° 20, p. 1560; author reply 1560-1561, oct. 2004, doi: 10.1093/jnci/djh302.
- [215] H. A. Risch, G. R. Howe, M. Jain, J. D. Burch, E. J. Holowaty, et A. B. Miller, « Lung cancer risk for female smokers », *Science*, vol. 263, n° 5151, p. 1206-1208, mars 1994, doi: 10.1126/science.8122096.
- [216] E. A. Zang et E. L. Wynder, « Differences in Lung Cancer Risk Between Men and Women: Examination of the Evidence », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 88, n° 3-4, p. 183-192, févr. 1996, doi: 10.1093/jnci/88.3-4.183.
- [217] D. Ryberg, A. Hewer, D. H. Phillips, et A. Haugen, « Different Susceptibility to Smoking-induced DNA Damage among Male and Female Lung Cancer Patients », *Cancer Res.*, vol. 54, n° 22, p. 5801-5803, nov. 1994.
- [218] E. H. Kure *et al.*, « p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels », *Carcinogenesis*, vol. 17, n° 10, p. 2201-2205, oct. 1996, doi: 10.1093/carcin/17.10.2201.
- [219] Q. Wei *et al.*, « Repair of Tobacco Carcinogen-Induced DNA Adducts and Lung Cancer Risk: a Molecular Epidemiologic Study », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, n° 21, p. 1764-1772, nov. 2000, doi: 10.1093/jnci/92.21.1764.
- [220] A. J. Marrogi *et al.*, « TP53 Mutation Spectrum in Lung Cancer Is Not Different in Women and Men », *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.*, vol. 14, n° 4, p. 1031-1033, avr. 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0640.
- [221] D. G. Guinee *et al.*, « Gender comparisons in human lung cancer: analysis of p53 mutations, anti-p53 serum antibodies and C-erbB-2 expression », *Carcinogenesis*, vol. 16, n° 5, p. 993-1002, mai 1995, doi: 10.1093/carcin/16.5.993.
- [222] S. Dogan *et al.*, « 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.*, vol. 18, n° 22, p. 6169-6177, nov. 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265.
- [223] H. H. Nelson, D. C. Christiani, E. J. Mark, J. K. Wiencke, J. C. Wain, et K. T. Kelsey, « Implications and Prognostic Value of K-ras Mutation for Early-Stage Lung Cancer in Women », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, n° 23, p. 2032-2038, déc. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.23.2032.
- [224] R. J. Hung *et al.*, « CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis », *Carcinogenesis*, vol. 24, n° 5, p. 875-882, mai 2003, doi: 10.1093/carcin/bgg026.

Références bibliographiques

- [225] X. R. Yang *et al.*, « CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women », *Cancer Lett.*, vol. 214, n° 2, p. 197-204, oct. 2004, doi: 10.1016/j.canlet.2004.06.040.
- [226] W. P. Bennett *et al.*, « Environmental Tobacco Smoke, Genetic Susceptibility, and Risk of Lung Cancer in Never-Smoking Women », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, n° 23, p. 2009-2014, déc. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.23.2009.
- [227] Q. Lan *et al.*, « Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia », *Nat. Genet.*, vol. 44, n° 12, p. 1330-1335, déc. 2012, doi: 10.1038/ng.2456.
- [228] S. C. Kim *et al.*, « A High-Dimensional, Deep-Sequencing Study of Lung Adenocarcinoma in Female Never-Smokers », *PLOS ONE*, vol. 8, n° 2, p. e55596, févr. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0055596.
- [229] J. Gasperino et W. N. Rom, « Gender and Lung Cancer », *Clin. Lung Cancer*, vol. 5, n° 6, p. 353-359, mai 2004, doi: 10.3816/CLC.2004.n.013.
- [230] L. P. Stabile *et al.*, « Human Non-Small Cell Lung Tumors and Cells Derived from Normal Lung Express Both Estrogen Receptor α and β and Show Biological Responses to Estrogen », *Cancer Res.*, vol. 62, n° 7, p. 2141-2150, avr. 2002.
- [231] J. D. Yager et J. G. Leibr, « Molecular Mechanisms of Estrogen Carcinogenesis », *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 36, n° 1, p. 203-232, 1996, doi: 10.1146/annurev.pa.36.040196.001223.
- [232] Z. Hammoud, B. Tan, S. Badve, et R. M. Bigsby, « Estrogen promotes tumor progression in a genetically defined mouse model of lung adenocarcinoma », *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 15, n° 2, p. 475-483, juin 2008, doi: 10.1677/ERC-08-0002.
- [233] Losordo Douglas W. et Isner Jeffrey M., « Estrogen and Angiogenesis », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 21, n° 1, p. 6-12, janv. 2001, doi: 10.1161/01.ATV.21.1.6.
- [234] C. Kiyohara et Y. Ohno, « Sex differences in lung cancer susceptibility: A review », *Genet. Med.*, vol. 7, n° 5, p. 381-401, oct. 2010, doi: 10.1016/j.genm.2010.10.002.
- [235] D. C. Marquez-Garban *et al.*, « Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer », *Steroids*, vol. 76, n° 9, p. 910-920, août 2011, doi: 10.1016/j.steroids.2011.04.015.
- [236] S. Kishi, M. Yokohira, K. Yamakawa, K. Saoo, et K. Imaida, « Significance of the progesterone receptor and epidermal growth factor receptor, but not the estrogen receptor, in chemically induced lung carcinogenesis in female A/J mice », *Oncol. Lett.*, vol. 8, n° 6, p. 2379-2386, déc. 2014, doi: 10.3892/ol.2014.2559.
- [237] B. L. Tracy, D. Krewski, J. Chen, J. M. Zielinski, K. P. Brand, et D. Meyerhof, « Assessment and management of residential radon health risks: a report from the health Canada radon workshop », *J. Toxicol. Environ. Health A*, vol. 69, n° 7-8, p. 735-758, 2006, doi: 10.1080/15287390500261281
- [238] L. Thiberville et C. Paris, « Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs », *EMC-Pneumol.*, vol. 1, n° 1, p. 7-18, 2004, doi: 10.1016/j.emcpn.2003.10.002.
- [239] G. Launoy, « Epidémiologie des cancers broncho-pulmonaires en France. Facteurs sociologiques et professionnels », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 2, n° 3, p. 145-149, 2010, doi: 10.1016/S1877-1203(10)70052-5.

Références bibliographiques

- [240] C. M. Micallef *et al.*, « Occupational exposures and cancer: a review of agents and relative risk estimates », *Occup. Environ. Med.*, vol. 75, n° 8, p. 604-614, 2018, doi: 10.1136/oemed-2017-104858.
- [241] P. Vineis *et al.*, « Proportion of lung cancers in males, due to occupation, in different areas of the USA », *Int. J. Cancer*, vol. 42, n° 6, p. 851-856, 1988, doi: 10.1002/ijc.2910420610.
- [242] A. Ruano-Ravina, A. Figueiras, M. A. Barreiro-Carracedo, et J. Barros-Dios, « Occupation and smoking as risk factors for lung cancer: A population-based case-control study », *Am. J. Ind. Med.*, vol. 43, n° 2, p. 149-155, 2003, doi: 10.1002/ajim.10171.
- [243] V. Rafnsson, H. Gunnarsdottir, et M. Kiilunen, « Risk of lung cancer among masons in Iceland. », *Occup. Environ. Med.*, vol. 54, n° 3, p. 184-188, 1997, doi: 10.1136/oem.54.3.184.
- [244] I. F. Gaballah, S. F. Helal, et B. H. Mourad, « Early detection of lung cancer potential among Egyptian wood workers », *Int. J. Occup. Environ. Health*, vol. 23, n° 2, p. 120-127, 2017, doi: 10.1080/10773525.2018.1428265.
- [245] R. Roychoudhuri, V. Putcha, et H. Møller, « Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK) », *Cancer Causes Control*, vol. 17, n° 5, p. 655-662, 2006, doi: 10.1007/s10552-005-0615-9
- [246] M. T. R. Tsukazan, Á. Vigo, V. D. da Silva, C. H. Barrios, J. de O. Rios, et J. A. de F. Pinto, « Lung cancer: changes in histology, gender, and age over the last 30 years in Brazil », *J. Bras. Pneumol.*, vol. 43, n° 5, p. 363-367, 2017, doi: 10.1590/S1806-37562016000000339 .
- [247] B.-Y. Wang *et al.*, « The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients », *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 146, n° 1, p. 43-52, 2020, doi: 10.1007/s00432-019-03079-8.
- [248] S. Joobeur *et al.*, « Adénocarcinome pulmonaire primitif: expérience d'un centre hospitalier tunisien », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 21, juill. 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.21.216.6795.
- [249] I. M. Boudokhane *et al.*, « SEARCH FOR A POSSIBLE ASSOCIATION BETWEEN THE GENETIC POLYMORPHISM CYP1A1 MSPI, AND LUNG CANCER IN AN ALGERIAN POPULATION », *Asian J. Microbiol. Biotechnol. Environ. Sci.*, vol. 22, p. 97-104, déc. 2020.
- [250] I. H. Dietrich Hoffmann, « The Changing Cigarette, 1950-1995 », *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 50, n° 4, p. 307-364, mars 1997, doi: 10.1080/009841097160393.
- [251] D. Hoffmann et S. S. Hecht, « Advances in Tobacco Carcinogenesis », in *Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis I*, C. S. Cooper et P. L. Grover, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer, 1990, p. 63-102. doi: 10.1007/978-3-642-74775-5_3.
- [252] I. W. G. on the E. of C. R. to Humans, I. A. for R. on Cancer, et W. H. Organization, *Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-nitrosamines*. World Health Organization, 2007.
- [253] I. A. for R. on Cancer, « Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. », *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, vol. 92, 2010, Consulté le: janv. 12, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20113201374>
- [254] S. S. Hecht, « Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms », *Langenbecks Arch. Surg.*, vol. 391, n° 6, p. 603-613, nov. 2006, doi: 10.1007/s00423-006-0111-z.
- [255] H. J. Edenberg et W. F. Bosron, « Comprehensive toxicology », *Biotransformation*, vol. 3, p. 119-131, 1997.

Références bibliographiques

- [256] B. Burchell et M. W. H. Coughtrie, « UDP-glucuronosyltransferases », *Pharmacol. Ther.*, vol. 43, n° 2, p. 261-289, janv. 1989, doi: 10.1016/0163-7258(89)90122-8.
- [257] D. Tang *et al.*, « Association between Carcinogen-DNA Adducts in White Blood Cells and Lung Cancer Risk in the Physicians Health Study », *Cancer Res.*, vol. 61, n° 18, p. 6708-6712, sept. 2001.
- [258] A. M. Bode et Z. Dong, « Signal Transduction Pathways in Cancer Development and as Targets for Cancer Prevention », in *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, vol. 79, Academic Press, 2005, p. 237-297. doi: 10.1016/S0079-6603(04)79005-4.
- [259] H. M. Schuller, « Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, n° 6, Art. n° 6, juin 2002, doi: 10.1038/nrc824.
- [260] K. A. West *et al.*, « Rapid Akt activation by nicotine and a tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells », *J. Clin. Invest.*, vol. 111, n° 1, p. 81-90, janv. 2003, doi: 10.1172/JCI16147.
- [261] C. Heeschen *et al.*, « Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis », *Nat. Med.*, vol. 7, n° 7, Art. n° 7, juill. 2001, doi: 10.1038/89961.
- [262] M. Habs et D. Schmähl, « Influence of five different postnatal lifelong treatments on the transplacental carcinogenicity of ethylnitrosourea in Sprague-Dawley rats », *Cancer Lett.*, vol. 2, n° 2, p. 93-100, 1976, doi: 10.1016/S0304-3835(76)80017-1.
- [263] V. K. Gurkalo et N. I. Volfson, « Nicotine influence upon the development of experimental stomach tumors. », *Arch. Geschwulstforsch.*, vol. 52, n° 4, p. 259-265, 1982.
- [264] G. B. Gori et F. G. Bock, *A safe cigarette?*, vol. 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1980.
- [265] M. R. Berger, E. Petru, M. Habs, et D. Schmähl, « Influence of perinatal nicotine administration on transplacental carcinogenesis in Sprague Dawley rats by N-methylnitrosourea », *Br. J. Cancer*, vol. 55, n° 1, p. 37-40, 1987.
- [266] Y.-P. Chen et C. A. Squier, « Effect of nicotine on 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene carcinogenesis in hamster cheek pouch », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 82, n° 10, p. 861-864, 1990, doi: 10.1038/bjc.1987.8.
- [267] Y.-P. Chen, G. K. Johnson, et C. A. Squier, « Effects of nicotine and tobacco-specific nitrosamines on hamster cheek pouch and gastric mucosa », *J. Oral Pathol. Med.*, vol. 23, n° 6, p. 251-255, 1994, doi: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb00054.x.
- [268] S. Hm, M. Md, O. M, R. A, et P. B, « Simultaneous exposure to nicotine and hyperoxia causes tumors in hamsters. », *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.*, vol. 73, n° 3, p. 448-456, sept. 1995.
- [269] J. L. Hartwell, *Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity*, n° 149. Federal Security Agency, US Public Health Service, 1996.
- [270] « rs16969968 RefSNP Report - dbSNP - NCBI ». https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16969968#frequency_tab (consulté le sept. 17, 2019).
- [271] « NCBI ». https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/ (consulté le mars 10, 2019).
- [272] R. Zhong *et al.*, « Genetic variations in *TERT - CLPTM 1 L* locus are associated with risk of lung cancer in chinese population: *TERT-CLPTM1L* VARIATIONS AND LUNG CANCER RISK », *Mol. Carcinog.*, vol. 52, n° S1, p. 118-126, nov. 2013, doi: 10.1002/mc.22043.

Références bibliographiques

- [273] N. Shen, Y. Lu, X. Wang, J. Peng, Y. Zhu, et L. Cheng, « Association between rs2853669 in TERT gene and the risk and prognosis of human cancer: a systematic review and meta-analysis », *Oncotarget*, vol. 8, n° 31, août 2017, doi: 10.18632/oncotarget.15140.
- [274] R. J. Hung *et al.*, « Large-Scale Investigation of Base Excision Repair Genetic Polymorphisms and Lung Cancer Risk in a Multicenter Study », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, n° 8, p. 567-576, avr. 2005, doi: 10.1093/jnci/dji101.
- [275] M. Inoue, T. Osaki, M. Noguchi, S. Hirohashi, K. Yasumoto, et H. Kasai, « Lung Cancer Patients Have Increased 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels in Peripheral Lung Tissue DNA », *Jpn. J. Cancer Res.*, vol. 89, n° 7, p. 691-695, 1998, doi: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb03272.x.
- [276] Z. Xu, L. Yu, et X. Zhang, « Association between the hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis based on 22,475 subjects », *Diagn. Pathol.*, vol. 8, n° 1, déc. 2013, doi: 10.1186/1746-1596-8-144.
- [277] B. Karahalil, E. Emerce, B. Koçer, S. Han, N. Alkiş, et A. Karakaya, « The Association of OGG1 Ser326Cys Polymorphism and Urinary 8-OHdG Levels With Lung Cancer Susceptibility: A Hospital-Based Case-Control Study in Turkey », *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.*, vol. 59, n° 4, p. 241-250, déc. 2008, doi: 10.2478/10004-1254-59-2008-1924.
- [278] N. Laantri *et al.*, « XRCC1 and hOGG1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in North African countries », *Mol. Carcinog.*, vol. 50, n° 9, p. 732-737, sept. 2011, doi: 10.1002/mc.20754.
- [279] K. De Ruyck *et al.*, « Polymorphisms in base-excision repair and nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk », *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.*, vol. 631, n° 2, p. 101-110, juill. 2007, doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.03.010.
- [280] B. Qian, H. Zhang, L. Zhang, X. Zhou, H. Yu, et K. Chen, « Association of genetic polymorphisms in DNA repair pathway genes with non-small cell lung cancer risk », *Lung Cancer*, vol. 73, n° 2, p. 138-146, août 2011, doi: 10.1016/j.lungcan.2010.11.018.
- [281] J. Janik *et al.*, « 8-Oxoguanine incision activity is impaired in lung tissues of NSCLC patients with the polymorphism of OGG1 and XRCC1 genes », *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 709-710, p. 21-31, mai 2011, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.02.009.
- [282] S. Zienolddiny *et al.*, « Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer », *Carcinogenesis*, vol. 27, n° 3, p. 560-567, mars 2006, doi: 10.1093/carcin/bgi232.
- [283] P. Guan, D. Huang, Z. Yin, et B. Zhou, « Association of the hOGG1 Ser326Cys Polymorphism with Increased Lung Cancer Susceptibility in Asians: a Meta- analysis of 18 Studies Including 7592 Cases and 8129 Controls », p. 7.
- [284] W. Wei *et al.*, « Association between the OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis », *Mol. Biol. Rep.*, vol. 39, n° 12, p. 11249-11262, déc. 2012, doi: 10.1007/s11033-012-2035-8.
- [285] A. J. Lee, « Interindividual Variability in Response to Sodium Dichromate-Induced Oxidative DNA Damage: Role of the Ser326Cys Polymorphism in the DNA-Repair Protein of 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine DNA Glycosylase 1 », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 14, n° 2, p. 497-505, févr. 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0295.
- [286] Z.-W. Xu, G.-N. Wang, Z.-Z. Dong, T.-H. Li, C. Cao, et Y.-H. Jin, « CHRNA5 rs16969968 Polymorphism Association with Risk of Lung Cancer - Evidence from 17,962 Lung Cancer Cases and 77,216 Control Subjects », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 16, n° 15, p. 6685-6690, oct. 2015, doi: 10.7314/APJCP.2015.16.15.6685.

Références bibliographiques

- [287] X. Yi *et al.*, « The relationship between CHRNA5/A3/B4 gene cluster polymorphisms and lung cancer risk: An updated meta-analysis and systematic review », *Medicine (Baltimore)*, vol. 100, n° 6, 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000024355.
- [288] B. M. Ayesb, R. Al-Masri, et A. A. Abed, « CHRNA5 and CHRNA3 polymorphism and lung cancer susceptibility in Palestinian population », *BMC Res. Notes*, vol. 11, n° 1, déc. 2018, doi: 10.1186/s13104-018-3310-0.
- [289] M. E. Gabrielsen, P. Romundstad, A. Langhammer, H. E. Krokan, et F. Skorpen, « Association between a 15q25 gene variant, nicotine-related habits, lung cancer and COPD among 56 307 individuals from the HUNT study in Norway », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 21, n° 11, p. 1293-1299, nov. 2013, doi: 10.1038/ejhg.2013.26.
- [290] N. Pandey, S. Pal, L. Sharma, R. Guleria, A. Mohan, et T. Srivastava, « SNP rs16969968 as a Strong Predictor of Nicotine Dependence and Lung Cancer Risk in a North Indian Population », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, n° 11, nov. 2017, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3073.
- [291] R. J. Hopkins *et al.*, « Chr15q25 genetic variant (rs16969968) independently confers risk of lung cancer, COPD and smoking intensity in a prospective study of high-risk smokers », *Thorax*, vol. 76, n° 3, p. 272-280, mars 2021, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214839.
- [292] R. Pérez-Morales *et al.*, « *CHRNA3* rs1051730 and *CHRNA5* rs16969968 polymorphisms are associated with heavy smoking, lung cancer, and chronic obstructive pulmonary disease in a mexican population », *Ann. Hum. Genet.*, vol. 82, n° 6, p. 415-424, nov. 2018, doi: 10.1111/ahg.12264.
- [293] L. J. Bierut *et al.*, « Variants in Nicotinic Receptors and Risk for Nicotine Dependence », *Am. J. Psychiatry*, vol. 165, n° 9, p. 1163-1171, sept. 2008, doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07111711.
- [294] N. A. Rosenberg *et al.*, « Genetic Structure of Human Populations », *Science*, vol. 298, n° 5602, p. 2381-2385, déc. 2002, doi: 10.1126/science.1078311.
- [295] L.-S. Chen *et al.*, « *CHRNA5* Risk Variant Predicts Delayed Smoking Cessation and Earlier Lung Cancer Diagnosis—A Meta-Analysis », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 107, n° 5, mai 2015, doi: 10.1093/jnci/djv100.
- [296] P. Jha et R. Peto, « Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 1, p. 60-68, janv. 2014, doi: 10.1056/NEJMra1308383.
- [297] F. S. Falvella *et al.*, « Transcription Deregulation at the *15q25* Locus in Association with Lung Adenocarcinoma Risk », *Clin. Cancer Res.*, vol. 15, n° 5, p. 1837-1842, mars 2009, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2107.
- [298] E. Jaworowska *et al.*, « Smoking Related Cancers and Loci at Chromosomes 15q25, 5p15, 6p22.1 and 6p21.33 in the Polish Population », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 9, p. e25057, sept. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0025057.
- [299] M. Brett et E. Fentress, *The berbers*. Wiley-Blackwell, 1997.
- [300] A. Bekada, L. R. Arauna, T. Deba, F. Calafell, S. Benhamamouch, et D. Comas, « Genetic Heterogeneity in Algerian Human Populations », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 9, p. e0138453, sept. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138453.
- [301] A. Jack, C. Percy, L. Sobin, S. Shanmugarathan, et S. Whelan, *International classification of diseases for oncology: ICD-O*. World Health Organization, 2000.

Références bibliographiques

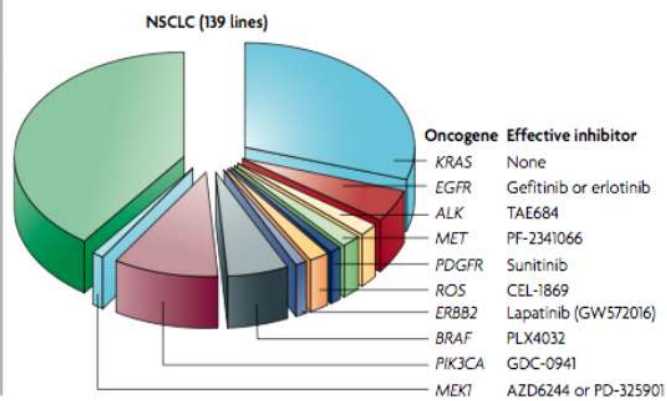
[302] W. D. Travis *et al.*, « Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 137, n° 5, p. 668-684, 2013, doi: 10.5858/arpa.2012-0263-RA

Annexes

Annexe 01: Les différentes mutations de la thérapie ciblée

Box 2 | Stratification of non-small-cell lung cancers on the basis of activating mutations

The pie chart (see the figure) shows the distribution of various reported activating oncogenic mutations in a survey of 139 non-small-cell lung cancer (NSCLC)-derived cell lines. Also shown for all the activating mutations (except KRAS) are inhibitors that selectively target the activated oncoproteins, yielding growth inhibition and/or apoptosis of cancer cell lines with the corresponding mutated oncogenes. There are currently no inhibitors that target oncogenic KRAS.



Gene	Oncogenic activation	Frequency		Refs
		Patients	Cell lines	
EGFR	Deletion (Δ E746-A750), point mutation (L858R) and amplification	10–40%	5%	43,48
ALK	Translocation (EML4–ALK)	3–7%	2%	49,148
MET	Amplification	11%	2%	48,149
PDGFR	Amplification	13%	1%	52,53
ROS	Translocation (CD74–ROS)	1%	2%	53
ERBB2	Insertion	2–4%	1%	150,151
BRAF	Point mutation (exon 11)	3%	6%	152,153
PIK3CA	Point mutation	2%	10%	154
MEK1	Point mutation	0.50%	1%	155

EGFR, epidermal growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor.

Sharma SV, *Nat Rev Cancer*, 2010 10:241; PK. Paik PK, *ASCO* 2010, #10530

Annexe 02 : La classification WHO 2015 des tumeurs du poumon [43]

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^e	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^e	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^e	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^e	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^e	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^e	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma ^e	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^e	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^e	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^e	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^e	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors ^e	
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^e	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^e	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	8827/1
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSRI–CREBI</i> translocation ^e	8842/3 ^d
Myoepithelial tumors^e	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated	9699/3
Lymphoid tissue (MALT lymphoma) Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^e	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim–Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

a the morphology codes are from the ICDO.[301] Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

b the classification is modified from the previous WHO classification[44] taking into account changes in our understanding of these lesions.

c This table is reproduced from the 2015 WHO Classification by **Travis** et al.[43]

d These new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

e New terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.[44]

Annexe 03 : Terminologie et critères pour l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et CBNPC NSCC dans les petites biopsies et la cytologie par rapport aux termes dans les échantillons de résection [43]

New Small Biopsy/Cytology Terminology	Morphology/Stains	2015 WHO Classification in Resection Specimens
Adenocarcinoma (describe identifiable patterns present)	Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present	Adenocarcinoma predominant pattern: lepidic, acinar, papillary, solid, and micropapillary
Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded) Invasive mucinous adenocarcinoma (describe patterns present; use term mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern if pure lepidic pattern) Adenocarcinoma with colloid features Adenocarcinoma with fetal features Adenocarcinoma with enteric features ^b		Minimally invasive adenocarcinoma, adenocarcinoma in situ, or an invasive adenocarcinoma with a lepidic component Invasive mucinous adenocarcinoma Colloid adenocarcinoma Fetal adenocarcinoma Enteric adenocarcinoma
NSCC, favor adenocarcinoma ^c	Morphologic adenocarcinoma patterns not present but supported by special stains (i.e., TTF-1 positive)	Adenocarcinoma (solid pattern may be just one component of the tumor)
Squamous cell carcinoma	Morphologic squamous cell patterns clearly present	Squamous cell carcinoma
NSCC, favor squamous cell carcinoma ^c	Morphologic squamous cell patterns not present but supported by stains (i.e., p40-positive)	Squamous cell carcinoma (nonkeratinizing pattern may be a component of the tumor)
NSCC NOS ^d	No clear adenocarcinoma, squamous or neuroendocrine morphology or staining pattern	Large cell carcinoma

NSCC, non-small cell carcinoma; NOS, not otherwise specified; TTF, thyroid transcription factor; WHO, World Health Organization.

a Modified from the articles by Travis et al.[43], [46], [302]

b Metastasis of colorectal cancer should be carefully excluded with judicious immunohistochemical stains and clinical evaluation.

c These categories do not always correspond to solid adenocarcinoma or nonkeratinizing squamous cell carcinoma, respectively. Poorly differentiated components in adenocarcinoma or squamous cell carcinoma may be sampled.

d NSCC NOS pattern can be seen not only in large cell carcinomas but also when the solid poorly differentiated component of adenocarcinomas or squamous cell carcinomas is sampled but does not express immunohistochemical markers or mucin

Annexe 04 : Diagnostic Terminology for Small Biopsy/Cytology Compared with the 2015 WHO Terms in Resection Specimens with Small Cell Carcinoma, LCNEC, Adenosquamous Carcinoma, and Sarcomatoid Carcinoma^a

Small Biopsy/Cytology Terminology/Criteria	2015 WHO Classification in Resections
Small cell carcinoma	Small cell carcinoma
<p>NSCC with NE morphology and positive NE markers, possible LCNEC NSCC with NE morphology</p> <p>If negative NE markers comment: This is a NSCC where LCNEC is suspected, but stains failed to demonstrate NE differentiation.</p>	<p>LCNEC</p> <p>Large cell carcinoma with NE morphology (LCNEM)</p>
<p>Morphologic squamous cell and adenocarcinoma patterns present: NSCC, NOS</p> <p>Comment that adenocarcinoma and squamous components are present and this could represent adenosquamous carcinoma.</p> <p>Morphologic squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favor separate glandular and adenocarcinoma components: NSCC, NOS</p> <p>Specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation and comment this could represent adenosquamous carcinoma.</p>	<p>Adenosquamous carcinoma (if both components $\geq 10\%$)</p> <p>Adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma or large cell carcinoma with unclear immunohistochemical features</p>
NSCC with spindle cell and/or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)	Pleomorphic, spindle cell, and/or giant cell carcinoma

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; NOS, not otherwise specified; NSCC, non-small cell carcinoma; NE, neuroendocrine; WHO, World Health Organization.

^a Modified from the articles by Travis et al.[43], [46], [302]

Annexe 05 : La fiche du consentement de notre étude.

République Algérienne Démocratique et Populaire



ÉTUDE GÉNÉTIQUE SUR LES POUMONS

Chercheur : Mimouni Asma, Doctorante en génétique moléculaire

Directeur de thèse : Pr Satta Dalila, université Constantine.

Fiche de consentement

Je soussigné(e), , reconnais avoir été informé par le chercheur indiqué ci-dessus sur les examens génétiques concernant **les poumons** et donne mon consentement pour un prélèvement sanguin afin d'effectuer ou de faire effectuer les études génétiques sur ADN qui peuvent aider au diagnostic ou à la prévention de la maladie.

- sur moi-même
- sur mon enfant mineur : Nom et Prénom-----
- sur la personne placée sous ma tutelle : Nom et Prénom-----

-Je donne mon accord pour que la partie de mon prélèvement non utilisée soit à la disposition de la communauté scientifique à des fins de **recherche biomédicale**.

-Je m'oppose à ce que la partie de mon prélèvement non utilisée soit à la disposition de la communauté scientifique.

Signature

Annexe 06 : Le questionnaire utilisé pour remplir les informations des patientes et des témoins.

Questionnaire

Numéro de dossier :

Nom et prénom

Date de naissance ou âge:

Wilaya :

Profession :

Premiers symptômes : Toux :..... Dyspnée :.....

Hémoptysie :..... Douleur :.....

Date de découverte de la maladie

Date de la première consultation

Tabagisme actif :

Sevrage

Tabagisme passif

Alcool .:

Antécédents personnels

Antécédents familiaux

Localisation tumorale

Chirurgie :

Chimiothérapie :..

Radiothérapie

Type histologique

TNM:...

Annexe 07 : Le protocole de l'extraction de l'ADN**a. Préparation des leucocytes**

- ✓ Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre le sang total et compléter à 25 ml avec du (TE) Tris EDTA 20 :5. Laisser 10 min dans la glace.
- ✓ Centrifuger 10 min à 3900g (3800 rpm)
- ✓ Aspirez-le surnageant avec la trompe à vide.
- ✓ Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pipette stérile.
- ✓ Compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 au culot et laisser 10 min dans la glace.
- ✓ Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- ✓ Aspirez le surnageant avec la trompe à vide : obtention du culot leucocytaire.

b. Extraction de l'ADN

- ✓ Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml
- ✓ Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot avec pastette stérile
- ✓ Ajouter 200 µl de SDS à 10% (100 g SDS + H₂O 1000 ml)
- ✓ Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg / ml
- ✓ Agiter le tube sur une roue à 37°C pendant une nuit
- ✓ Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- ✓ Ajouter 1 ml de NaCl 4M et agiter rigoureusement à la main.
- ✓ Remettre 5mn dans la glace (précipitation des protéines).
- ✓ Centrifuger 15mn à 2500 rpm.
- ✓ Transversez le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml ; ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme.
- ✓ Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote ne se forme pas.
- ✓ Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette Pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%.
- ✓ Mettre la pelote dans un tube nunc.

L'ADN génomique doit être manipulé en évitant toute action mécanique violente, il doit être suffisamment long pour être digéré.

- ✓ **Solubilisation** Ajouter entre 300 et 1000 µl de TE10 :1, selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- ✓ Laisser une nuit sur un agitateur rotateur à 37°C puis à température ambiante jusqu'à la dissolution complète (1 à 2 jours).

Annexe 8 : Le mode de quantification de l'ADN par le spectromètre/ NanoDrop™ One

- 1- depuis l'écran page d'accueil, sélectionnez l'onglet Aide nucléaire et appuyer sur ADNdb.
- 2- Pipeter 1 à 2 µl de solution à blanc sur le socle inférieur et abaissez le bras.
- 3- Appuyer sur Blanc et attendre que la mesure soit terminée.
- 4- Relevez le bras et nettoyez les deux socles avec une lingette de laboratoire neuve.
- 5- Pipetez 1 à 2 µl de solution d'échantillon sur le socle et abaisser le bras.
- 6- Commencer la mesure de l'échantillon en abaissant le bras et appuyer sur : Mesurer.
Lorsque la mesure de l'échantillon est terminée, le spectre et les valeurs rapportées s'affichent.
- 7- Lorsque les mesures des échantillons sont terminées, appuyer sur Fin de l'expérience.
- 8- Relever le bras et nettoyer les deux socles avec une lingette de laboratoire neuve.

Annexe 09 : La préparation du mix pour la PCR TaqMan.

Composants	Concentrations finales	Volume/test ul
Eau distillée		2,75
Tp PCR TaqMan UMM 2 X	1 X	5
TaqMan Assay, 40X	1 X	0,25
ADNg (5ng/μl)		2
Volume total		10

Annexe 10 : Le protocole de la PCR pour le promoteur de *TERT*

Condition STND + Q		
Essai 0,5 unité/PCR Avec solution Q à 2mM MgCl ₂	Concentrations	Volume/test
	Finales	µl
Eau distillée		2,1
Tp Flexi Green PCR buffer 5X (sans MgCl ₂)	1 X	2
MgCl ₂ 25mM Promega	2	0,8
dNTP ATGC (10mM chaque)	200µM	0,2
Q solution Qiagen (5X)	1	2
GoTaq Hot start Polymerase 5U/µl Promega	0,5 U	0,1
Amorce F CAN (10pmoles/µl)	400nM	0,4
Amorce R CAN (10pmoles/µl)	400nM	0,4
ADNg (5ng/µl) 10ng/PCR		2

Annexe 11 : Protocole des réactions de séquence

Réactifs	Concentrations Finales	Volume/test μl
Eau distillée stérile	Q.S.P. 5 μ l	2
Tampon Big Dye Terminator 5X	0,5 X	0,5
Big Dye terminator V1,1 2,5X	1X	1
Amorce F ou R univ (1,5pmoles/ul)		0,5
Produit PCR purifié		1

Annexe 12 : Le regroupement des résultats des études précédentes sur le CB selon le type histologique et le stade TNM.

Pays	Étude	Année	Type histo %	Femme/ Homme	Stade IV
Algérie	Notre étude	2017	ADK :55 EPD : 28,4 CPC : 13,6	81,5/50 11,1/31,7 7,4/14,8	75,5
	Bourkadi et al [180]	2018	ADK :54% EPD : 41,4 GC : 13,5		75,5
	Ihadaden et al [181]	2018	ADK : 45/4	-	-
	Ketfi et al [176]	2020	ADK 64,4 EPD 28,4		68,8
	Ketfi et al [178]	2018	ADK :53,7 EPD : 27,2 CPC : 15		70
	Otsman et al [179]	2018	ADK : 45,4 EPD :37,88 CPC : 4,86		66,95
	Bounedjar et al [57]	2016- 2017	ADK : 55,4 EPD :26,7 CPC : 8,4	79,9/51,3 8,9/29,6 4,8/9	66,9
	Harir et al [182]	2014	ADK : 21,1 EPD :52,7 CPC : 13,		58,94
	Tunisie	Joobeur et al [186]	2019	ADK : 66,1 EPD : 28,8	
Mejri et al[184]		2015	ADK : 41 EPD :17 CPC : 15	50/- - -	-
Maroc	Alaoui Yazidi et al [187]	2013	ADK : 16,8 EPD :57,7 CPC : 18,5		-
	Kchiere et al [185]	2009	ADK Epid CPC	14/- 11/- 2,5/-	-
	Belmokhtar et al [183]		ADK : 46,5 Epid : 26,7 CPC : 12,5	64/45 10/28 7/13	90,91
Sénégal	Thiam et al [189]	2018	ADK : 24 Epid : 16 CPC : 4		-
Béazil	Tsukazan et al[246]	2006 - 2015	ADK : 49,5 Epid : 34,8	29/46,9	3,6
Europe et Canada	Jan Hovanec et al[209]	1985- 2010	ADK : 28,5 EPD :38,5 CPC : 16	43,4/24,9 20,3/42,6 16,1/15,9	-
Taiwan	Bing-Yen Wang et al[247]	2009- 2014	ADK : 77,3 EPD :22,7	51,26 / 48,74 12,88 / 78.12	60,02
Bengladesh	Safiqu ELislem et al[208]	2013	ADK : 34,9 EPD : 43,4 CPC : 18,9	-	-
Mexique	Perez Morales et al [292]	2018	ADK : 34 EPD : 30 CPC : 23		-

Publications

Résumés

Abstract

Due to its late discovery, bronchopulmonary cancer is a frequent cancer and poorly prognosticated, it may become a major health problem. Improving our knowledge of this cancer has become a major obligation in order to improve patient care with the implementation of appropriate targeted therapy. In this context, we carried out an epidemiological study of the case-control type in order to study the association of certain risk factors and CB in the East-Algerian population. Then in a second part of our work, we carried out the molecular analysis of three polymorphisms of the *TERT*, *OGGI* and *CHRNA5* genes, with the aim of elucidating whether these polymorphisms predispose the population of eastern Algeria to lung cancer not to small cells (NSCLC). To date, no study has considered this association in our population.

Materials and methods: The study included 211 healthy people and 169 cases with BC. Genotyping was performed using TaqMan probes and Sanger sequencing. Data were analyzed by multivariate logistic regression analysis adjusted for covariates.

Results: Of the cases studied, 84% were men and 16% women. The majority of patients (94.4%) were diagnosed at advanced stages of the disease, with the predominant symptoms being chest pain, cough, dyspnea, and hemoptysis. Smokers represented 77.3% of cases with a rate of 43.36 packs / year. The mean age at diagnosis was 59.9 years (26 and 80 years) with 55% of our patients having ADK, 28.4% squamous cell carcinoma and 1.8% small cell lung cancer. 8.2% of our patients underwent surgery.

The minor allele frequencies (MAFs) of *TERT* rs2853669, *CHRNA5* rs16969968 and *OGGI* polymorphisms in controls were C: 20%, A: 31% and G: 29%, respectively. Of the three polymorphisms, none shows a significant association, but the stratified rs1052133analysis rs16969968 showed that people carrying the AA genotype are significantly associated with the risk of adenocarcinoma (pAdj = 0.03, ORAdj = 2.55). Smokers with an AA allele have a greater risk of lung cancer than those with genotype GG or GA (pAdj = 0.03 ORAdj = 3.91), which is not the case for non-smokers.

Conclusion: Our study suggests that the *CHRNA5* rs16969968 polymorphism is associated with a significant increased risk of pulmonary adenocarcinoma and nicotine dependence.

Keywords : Lung cancer, predisposition, Est Algerian, *CHRNA5*, *TERT*, *OGGI*, Risk Factor.

ملخص:

نظرًا لاكتشافه المتأخر في كثير من الأحيان، يعد سرطان القصبات الرئوية سرطانًا متكررًا وسوء التشخيص، فهو يمثل مشكلة صحية كبيرة. لقد أصبح تعميق معرفتنا بهذا السرطان التزامًا نهائيًا من أجل تحسين رعاية المرضى من خلال تنفيذ العلاج الموجه المناسب. في هذا السياق، أجرينا دراسة وبائية لنوع الحالات والشواهد بهدف دراسة ارتباط بعض عوامل الخطر مع القصبات الرئوية في سكان شرق الجزائر. ثم في الجزء الثاني من عملنا، أجرينا التحليل الجزيئي لثلاثة أشكال متعددة لجينات TERT و OGG1 و CHRNA5 ، بهدف توضيح ما إذا كانت هذه الأشكال المتعددة تهيئ سكان شرق الجزائر لسرطان الرئة ذات ليس الخلايا الصغيرة (Cancer bronchique à non petites cellules CBNPC). حتى الآن، لم تنظر أي دراسة في هذا الارتباط في مجتمعنا.

□ **مواد وطرق:** شملت الدراسة 211 من الأصحاء و169 حالة مع BC. تم إجراء التنميط الجيني باستخدام مجسات TaqMan وتسلسل Sanger. تم تحليل البيانات عن طريق تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات المعدل حسب المتغيرات المشتركة.

□ **نتائج:** من بين الحالات التي تمت دراستها 84% رجال و16% نساء. تم تشخيص غالبية المرضى (94.4%) في مراحل متقدمة من المرض، وكانت الأعراض الغالبة هي ألم في الصدر، والسعال، وضيق التنفس، ونفث الدم. شكل المدخنون 77.3% من الحالات بمعدل عبوة / سنة. كان متوسط العمر عند التشخيص 59.9 سنة (26 و80 سنة) مع 55% من مرضانا يعانون adénocarcinome، 28.4% Épidermoïde و1.8% سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة. 8.2% من مرضانا خضعوا لعملية جراحية.

كانت ترددات الأليل الصغيرة (MAFs) لـ TERT rs2853669 و CHRNA5 rs16969968 و OGG1 rs1052133 تعدد الأشكال في الضوابط 20% C: ، 31% A: و29% G: ، على التوالي. من بين الأشكال الثلاثة المتعددة، لا يظهر أي ارتباط كبير، لكن التحليل الطبقي rs16969968 أظهر أن الأشخاص الذين يحملون النمط الوراثي AA يرتبطون بشكل كبير بخطر الإصابة بسرطان الغدة (pAdj = 0.03) ، (ORAdj = 2.55). المدخنون الذين لديهم أليل AA أكثر عرضة للإصابة بسرطان الرئة من أولئك الذين لديهم النمط الجيني GG أو GA (pAdj = 0.03 ORAdj = 3.91) ، وهذا ليس هو الحال بالنسبة لغير المدخنين.

الخلاصة: تشير دراستنا إلى أن تعدد الأشكال CHRNA5 rs16969968 مرتبط بزيادة كبيرة في خطر الإصابة بسرطان الغدة الرئوية والإدمان على النيكوتين.

□ **كلمات مفتاحية:** سرطان الرئة، القابلية للمرض، الشرق الجزائري، CHRNA5، TERT، OGG1 ، عامل الخطر.

Intitulée :
ÉTUDE DES GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'APPARITION DU CANCER DU POUMON

Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat

RÉSUMÉ

De par sa découverte souvent tardive, le cancer broncho-pulmonaire (CB) est un cancer fréquent et si mal pronostiqué, c'est un problème de santé majeur. Approfondir nos connaissances de ce cancer est devenu une ultime obligation dans le but d'une amélioration de la prise en charge des patients avec une mise en place d'une thérapie ciblée adéquate. Dans ce cadre, nous avons réalisé une étude épidémiologique de type cas témoins dans le but d'étudier l'association de certains facteurs de risque et le CB au sein de la population Est-Algérienne. Puis dans un deuxième volet de nos travaux, nous avons réalisé l'analyse moléculaire de trois polymorphismes des gènes *TERT*, *OGGI* et *CHRNA5*, dans le but d'élucider si ces polymorphismes prédisposent la population de l'Est algérien au cancer bronchique à non à petites cellules (CBNPC). À ce jour, aucune étude n'a envisagé cette association dans notre population.

Matériel et méthodes : l'étude a inclus 211 personnes en bonne santé et 169 cas ayant un CB. Le génotypage a été effectué à l'aide de sondes TaqMan et d'un séquençage Sanger. Les données ont été analysées par analyse de régression logistique multivariée ajustée pour les covariables.

Résultats : Parmi les cas étudiés, 84% étaient des hommes et 16% des femmes. La majorité des patients (94,4%) ont été diagnostiqués à des stades avancés de la maladie, les symptômes prédominants étant la douleur thoracique, la toux, la dyspnée et l'hémoptysie. Les fumeurs représentaient 77,3% des cas avec un taux moyen de 43,36 paquets/ année. L'âge moyen au diagnostic était de 59,9 ans (de 26 et 80 ans) avec 55% de nos patients ayant un adénocarcinome, 28,4 % un épidermoïde et 1,8% cancer bronchique à petite cellule. 8,2% de nos patients ont subi une chirurgie.

Les fréquences d'allèles mineurs (FAMs) des polymorphismes rs2853669 *TERT*, rs16969968 *CHRNA5* et rs1052133 *OGGI* chez les témoins étaient respectivement C : 20%, A : 31% et G : 29%. Des trois polymorphismes, aucun ne montre une association significative, mais l'analyse stratifiée du polymorphisme rs16969968 *CHRNA5* a montré que les personnes porteuses du génotype AA sont significativement associées au risque d'adénocarcinome ($p_{Adj}=0,03$, $OR_{Adj}=2,55$). Les fumeurs avec un allèle AA ont un plus grand risque de cancer du poumon que ceux de génotype GG ou GA ($p_{Adj}=0,03$, $OR_{Adj}=3,91$), ce qui n'est pas le cas des non-fumeurs.

Conclusion : Notre étude suggère que le polymorphisme rs16969968 *CHRNA5* est associé à une augmentation significative du risque d'adénocarcinome pulmonaire et à une dépendance nicotinique.

Mots clés : Cancer bronchique ; *CHRNA5* ; Est algérien, facteurs de risque ; *OGGI* ; prédisposition ; *TERT*.

Laboratoire de recherche :

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire (Université Constantine 3).

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1)