

REBUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 Mai 1945 de GUELMA

FACULTE DES SIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS

Département de Biologie



Mémoire de master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Étude de l'effet du PMF sur les cellules cancéreuses
"Cas des cellules pulmonaires de souris"

Présenté par : Mokhtari Afaf

Souala Lamis

Devant le jury composé de :

Président : Khallef Messaouda M.C.A. Univ. Guelma

Examineur : Abdaoui Wissam M.A.A. Univ. Guelma

Encadreur : Benouareth Djamel Eddine Pr. Univ. Guelma

2019/2020

Remerciements

On tient à remercier chaleureusement notre professeur et encadreur M^R Benouareth pour toute l'aide et le soutien qu'il nous a apporté en suivant notre travail en près, avec sérieux et intérêt

On remercie profondément par la même occasion le Dr Khorshid Faten et son collègue le Dr Musab A.B. Al Yassen qui nous ont fourni des informations indispensables à la réalisation de ce mémoire et qui nous ont envoyé le P.M.F.

On tient à exprimer nos profonds remerciements et gratitude aux membres du jury qui nous ont fait l'honneur de juger notre travail, principalement madame Khallef qui nous a suivi et aidé surtout en côte expérimentale et notre examinatrice madame Abdaoui, ainsi que madame Merabet qui a veillé sur nous et était source des conseils.

On remercie également les techniciens de laboratoire madame Ratiba et Mehdi qui nous ont accompagné tout au long de notre expérience.

Nos remerciements vont également à ceux et celles qui nous ont aidé de loin ou de près à réaliser ce travail.

Dédicace

Au meilleur des pères, A ma très chère maman, qui ont toujours été là pour moi, la confiance et le soutien sans faille qu'ils m'ont accordé, que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués

A mes frères pour leur encouragement et support

A mes grands-parents, mes tantes, mes oncles et le reste de ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, merci d'être toujours là pour moi

A mes amies et mon binôme Afaf

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

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents pour leur amour et leur encouragement qu'ils trouvent le témoignage de ma profonde affection et gratitude.

A mon cher frère midou et ma sœur houda.

A nos grands-parents, Mes oncles et tantes et le reste de notre famille.

Je tiens aussi à dédier ce mémoire à mes meilleurs amies Wissam, racha, basma et le reste des amis.

A mon binôme Lamis

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

Résumé:

Le cancer est l'une des formes de maladie les plus mortelles, caractérisé d'une division rapide, anormale et incontrôlée des cellules qui se propage dans différents organes du corps. Sa prise en charge est l'un des problèmes de la pratique médicale, car il n'existe pas de traitement permettant de tuer efficacement les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules saines ou aux fonctions des organes vitaux. Le cancer du poumon est identifié comme le type de cancer le plus répandu avec un taux de mortalité élevé, il se développe de façon sournoise et rapide, ne laissant que très peu de chances aux patients. L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité du **PMF** contre la tumorigenèse pulmonaire chez les souris. Les souris ont été séparées en quatre groupes comprenant : groupe des témoins négatifs ayant reçu l'huile de maïs par voie intrapéritonéale [I.P], groupe traité au **Benzo [a] pyrène** (un hydrocarbure polycyclique ayant un pouvoir tumoral) par injection intrapéritonéale, groupe traité par **Benzo [a] pyrène + PMF**, et un autre groupe recevant que le **PMF**. L'analyse morphologique et microscopique des coupes du tissu pulmonaire a confirmé la carcinogenèse pulmonaire chez les souris traitées avec **Benzo [a] pyrène**, par contre dans le groupe cancérigène traité avec **PMF** a montré une diminution marquée de la taille de la tumeur, cela a prouvé l'effet réparateur de cet agent. Le traitement avec **PMF** a un effet protecteur léger sur le tissu pulmonaire pendant une courte période mais avec le temps il améliore sa structure. L'étude conclut donc que **PMF** possède un effet thérapeutique et sélectif contre tumeur pulmonaire induite par **B (a) P**.

Mots clés : PMF (fraction médicinale prophétique), Cancer, Benzo [a] pyrène.

Abstract:

Cancer is one of the deadliest forms of disease, characterized by the rapid, abnormal, and uncontrolled division of cells that spread to different organs in the body. Its management is one of the problems in medical practice, because there is no treatment that can effectively kill cancer cells without harming healthy cells or the functions of vital organs. Lung cancer is identified as the most common type of cancer with a high death rate; it grows sneaky and fast, leaving patients with very little chance. The objective of this study is to determine the efficacy of PMF against lung tumorigenesis in mice. The mice were separated into four groups comprising: negative control group, which received corn oil intraperitoneally, group treated with Benzo [a] pyrene (a polycyclic hydrocarbon with tumor potential) by intraperitoneal injection, group treated with Benzo [a] pyrene + PMF, and another group receiving as PMF. Morphological and microscopic analysis of lung tissue sections confirmed lung carcinogenesis in mice treated with Benzo [a] pyrene, on the other hand in the group treated with Benzo [a] pyrene and PMF, a decrease was observed. marked in the size of the tumor, demonstrating the restorative effect of PMF. Treatment with PMF has a mild protective effect on lung tissue for a short time, but over time, the protective effect becomes more pronounced. The study therefore concludes that PMF has a therapeutic effect against lung tumor induced by B (a) P.

Keywords: PMF (Prophet Medicine Fraction), Cancer, Benzo [a] pyrene.

ملخص:

يعد السرطان أحد أكثر أشكال المرض فتكًا، ويتميز بانقسام سريع وغير طبيعي وغير متحكم فيه للخلايا التي تنتشر في أعضاء مختلفة من الجسم. إدارتها هي واحدة من مشاكل الممارسة الطبية، لأنه لا يوجد علاج يمكن أن يقتل الخلايا السرطانية بشكل فعال دون الإضرار بالخلايا السليمة أو وظائف الأعضاء الحيوية. يُعرف سرطان الرئة بأنه أكثر أنواع السرطانات شيوعًا مع معدل وفيات مرتفع، وينمو بشكل متسار وسريع، مما يترك فرصة ضئيلة جدًا للمرضى.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد فعالية PMF ضد تكون الأورام الرئوية عند الفئران تم فصل الفئران إلى أربع مجموعات تشتمل على: مجموعة تحكم سالبة تلقت زيت الذرة داخل الصفاق، مجموعة عولجت بنزو [أ] بيرين (هيدروكربون متعدد الحلقات يسبب الورم) عن طريق الحقن داخل الصفاق، مجموعة عولجت ببينزو [أ] البيرين + PMF، ومجموعة أخرى عولجت فقط ب PMF.

أكد التحليل المورفولوجي والمجهري لأقسام أنسجة الرئة حدوث سرطان الرئة في الفئران المعالجة ببينزو [أ] بيرين، ومن ناحية أخرى في المجموعة المعالجة ببينزو [أ] البيرين و PMF، لوحظ انخفاض. ملحوظ بحجم الورم، مما يدل على التأثير التصالحي ل PMF.

العلاج باستخدام PMF له تأثير وقائي خفيف على أنسجة الرئة لفترة قصيرة، ولكن بمرور الوقت يصبح التأثير الوقائي أكثر وضوحًا.

لذلك خلصت الدراسة إلى أن PMF له تأثير علاجي ضد ورم الرئة الناجم عن P (a) B

الكلمات المفتاحية: العنصر الرسول الطبي، السرطان، بينزو [أ] البيرين.

Liste des Abréviations

ACTH : hormone corticotrope hypophysaire ou adrénocorticotrophine.

ADH : Hormone antidiurétique.

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : Acide RiboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

B (a) P: benzo a pyrène

BCL2: B cell lymphoma 2

CBNPC : Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

CBPC : Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CLED: Cystine Lactose Electrolyte Deficient (C.L.E.D.)

C-onc : oncogène cellulaire

CT : Computed Tomography

Cyp P450: Cytochrome P450

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

EGF : Epidermal Growth Factor.

FGF: Factor Growth Fibroblasts

HAP : hydrocarbure aromatique polycyclique

IP : injection intraperitonéale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MEC : La matrice extracellulaire.

MEM : Le milieu essentiel minimum (MEM)

Myc : Myelocytomatosis

NNK : tobacco-specific nitrosamines

OMS : organisation mondiale de la santé

p53 : ou TP53 « tumor protein 53 »

p21 : protéine 21

PDGF: Platelet Derived Growth Factor.

PMF : Prophet Medicinal Fraction

PSA : antigène prostatique spécifique.

PTH : Parathyroid hormone.

Liste des Abréviations

RAS: Rat Sarcoma (K Kirsten) (H Harvey) (N Neuroblastoma)

RB: rétinoblastome (RB)

TAM: Tumor-Associated Macrophages.

TCDD: 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine

TPA: 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

V-Onc: oncogène virale

Sommaire

Introduction:	02
Chapitre I: Etude Bibliographique	
I. Cancer :.....	04
I.1 Définition:	04
I.2 Caractéristiques de la Cellule Tumorale :	04
I.3 Classification :	06
I.4 Facteurs cancérogènes :.....	06
I.5 Gènes impliqués dans le processus tumoral :	07
I.6 Cancérogenèse : d'une cellule saine à une tumeur :	09
I.7 Méthodes diagnostiques des tumeurs :	12
I.8 Traitements :	15
II. Cancer des Poumons :	16
II.1 Etiologie :	16
II.2 Histopathologie :	16
II.3 Pathophysiologie :	17
II.4 Diagnostic	19
II.5 Traitement :	21
Chapitre II : PMF	
Partie II: Partie Expérimentale	
III. Matériel:	30
III.1 Souris expérimentales :.....	30
III.2 Benzo a pyrene:	30
III.3 Préparation et dosage du PMF:	31
IV. Méthodes :	31
IV.1 Induction du cancer des poumons:	31
IV.2 Protocole expérimental :.....	31
IV.3 Echantillonnage:.....	32
V. Résultats:	33
V.1 Vue macroscopique de la tumeur:	33
V.2 Examen Microscopique :	34
VI. Discussion:	37
Conclusion:.....	42
Références Bibliographiques:	44

Liste des Tableaux	Pages
Tableau 1 : interprétation des résultats du sang dans le diagnostic du cancer (Pelengaris S. et al, 2006).	13
Tableau 2 : les marqueurs tumoraux et leurs utilisations (Pelengaris S. et al, 2006).	14
Tableau 3 : Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur de CBPC et CBNPC (Vaporciyan A.A et al, 2003).	18
Tableau 4 : Correspondance entre la classification TNM et le stade des CBNPC (Bousquet E,2010)	20
Tableau 5 : les différents composants inorganiques du PMF (Gehan A.R.A et al, 2015).	25

Liste des Figures	Pages
Figure 1 : noyau et cytoplasme d'une cellule maligne (Wayne W.,2016)	05
Figure 2 : application du l'initiateur et promoteur (Supratim C. et al, 2018).	10
Figure 3 : la formation des capillaires sanguins (anonyme,2019).	11
Figure 4 : Les différentes étapes de la cascade métastatique (Fares J. et al, 2020).	12
Figure 5 : les constituants du PMF. A) oxalate de calcium B) cristaux de cystéine C) tyrosine D) cristaux d'acide urique E) urate d'ammonium F) phosphate G) et des grappes de nano-tiges connectées et disposées selon un motif en raison de l'effet magnétique (Gehan A.R.A et al, 2015).	26
Figure 6 : structure de benzo(a)pyrène en 2D et en 3D (Anonyme,2020).	30
Figure 7 : Poumon de souris normale (control) (Malhotra A. et al, 2014).	33
Figure 8 : Poumon traité au benzo [a] pyrène présentant une tumeur (Malhotra A. et al, 2014).	33
Figure 9 : coupe du tissu pulmonaire du groupe ayant reçu que l'huile de maïs (Magesh V. et al, 2009).	34
Figure 10 : photomicrographie lumineuse représentant des adénomes du groupe traité avec B (a)P (Ali A., 2011).	34
Figure 11 : Photomicrographie lumineuse représentant l'efficacité du PMF contre la tumorigenèse pulmonaire de souris induite par B (a) P après 2 mois (Ali A. et al, 2011).	35
Figure 12 : Photomicrographie lumineuse représentant efficacité de PMF contre B (a) P tumeur pulmonaire de souris induite après quatre mois à un grossissement de $\times 400$ (Ali A. et al, 2011).	35
Figure 13 : Tissus de poumons de souris soumises à un traitement PMf pendant 4 mois $\times 100$ (Ali A. et al, 2011).	36
Figure 14 : photomicrographies lumineuses de tissus soumis à un traitement au Pmf pendant 6 mois $\times 400$ (Ali A. et al, 2011).	36

Introduction

Introduction :

Le cancer ou aussi nommé l'empereur des maladies, représente la cause majeure de décès dans le monde, il est à l'origine de 9.6 millions de décès en 2018 (anonyme,2018). Il se développe de façon sournoise et rapide, ne laissant que très peu de chances aux patients qui sont souvent diagnostiqués à un stade tardif. Son phénotype hautement agressif, laisse les médecins perplexes avec des possibilités de traitement souvent réduites. Donc la prise en charge des tumeurs malignes chez l'homme constitue toujours un défi majeur.

En 2018, il y a eu 53076 nouvelles personnes touchées par le cancer et plus de 29 000 décès en Algérie, selon les derniers chiffres du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

Le cancer du poumon demeure le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes en Algérie (anonyme,2018).

Malgré les progrès significatifs réalisés dans le traitement du cancer qui s'appuie sur la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, qui sont extrêmement lourdes pour les patients et avec des effets secondaires nocifs, ce qui rend le cancer une cause de douleur et de mort dans le monde.

Le retour à la médecine traditionnelle, de la plupart des scientifiques s'est intensifié ces dernières années. Faten khorshid une chercheuse en génie cellulaire et la culture cellulaire à l'université de King Abdelaziz en Arabie Saoudite avec son équipe ont pu isoler à partir de l'urine de chameau un produit doté d'une capacité cytotoxique et antiprolifératif vis à vis les cellules cancéreuses, et d'un effet réparateur envers les cellules normales (A. Ali et al,2011).

L'objectif de la présente étude est de vérifier l'efficacité de ce produit isolé nommé PMF (Prophet Medicine Fraction) administré à des souris traitées par un produit cancérigène.

La première partie de ce mémoire sera consacrée à l'étude bibliographique du cancer en général et sur le cancer des poumons, puis nous verrons dans un second chapitre le produit thérapeutique anticancéreux "PMF", et une deuxième partie axée sur l'étude expérimentale de l'effet thérapeutique du PMF chez des souris ayant un carcinome pulmonaire induit par benzo (a) pyrène.

Chapitre I
Etude Bibliographique

I. Le Cancer :

I.1 Définition :

"Cancer" est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Les termes de tumeurs malignes ou de néoplasmes malins sont aussi souvent employés. L'un des traits caractéristiques du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation normale, peuvent envahir des parties du corps adjacent et essaimer dans d'autres organes formant des métastases (OMS, 2018).

La masse tissulaire est strictement contrôlée pour répondre aux besoins de l'organisme. Ce contrôle est obtenu par l'équilibrage de divers processus cellulaires, la perturbation de cet équilibre entraîne des maladies, si les pertes cellulaires dépassent le renouvellement cela entraîne une dégénérescence, tandis que l'inverse entraîne une expansion tissulaire, une hyperplasie ou une néoplasie (Pelengaris S. et al, 2006).

I.2 Les Caractéristiques de la Cellule Tumorale :

Chaque type de cellule possède une structure moléculaire unique, ce qui permet de distinguer les tissus sains des tissus malades. Les cellules cancéreuses sont différenciées des cellules non cancéreuses par des biomarqueurs intracellulaires et extracellulaires (surface cellulaire) mais il n'existe pas de marqueur unique ou de combinaison de biomarqueurs ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour différencier entre les cellules normales, cancéreuses et métastatiques (Bajaj A. et al, 2009).

Parmi les propriétés cytologiques des tumeurs :

- Le cytoplasme est rare et intensément coloré ou, au contraire, pâle. le noyau de grande taille et ayant une forme irrégulière, par ses modifications joue un rôle essentiel dans la détermination de la malignité des tumeurs , Les modifications concernent sa surface, son volume, le rapport noyau/cytoplasme, sa forme et sa densité, ainsi que sa structure et son homogénéité, les changements ultrastructuraux sont liés à la segmentation du noyau, aux invaginations, aux modifications de la chromatine, telles que la réduction de l'hétérochromatine, l'augmentation des granules d'interchromatine et de perichromatine, l'augmentation des pores de la membrane nucléaire, la formation d'inclusions. Ces changements nucléaires expliquent la présence de différents clones cellulaires (**Fig.1**)

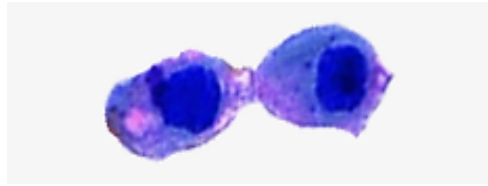


Figure 1 : noyau et cytoplasme d'une cellule maligne (Wayne W,2016)

- Le cytoplasme subit des modifications, de nouvelles structures apparaissent ou des structures normales disparaissent, L'accumulation d'ARN ribosomique et messenger dans le cytoplasme le rend basophile. Le réticulum endoplasmique granulaire a une structure simplifiée, sa diminution dans les cellules tumorales est accompagnée par une augmentation des ribosomes et polysomes libres, ce qui montre une production accrue de protéines nécessaires au processus de croissance cellulaire. Diminution du volume des mitochondries avec le développement de la tumeur et l'apparition des processus de glycolyse anormaux se produisant dans les membranes mitochondriales, connus dans la littérature sous le nom de "phénomène de Warburg"
- Des altérations se produisent dans le métabolisme énergétique, surtout en ce qui concerne l'utilisation du glucose, La cellule cancéreuse est caractérisée par une faible utilisation de l'oxygène et une surconsommation du glucose, qui est converti en acide lactique. Le glycogène en grande quantité est un caractère de la cellule maligne (en particulier dans le foie et les reins)
- La membrane cellulaire joue un rôle extrêmement important dans le processus de malignisation, Les modifications moléculaires de surface associées sont capables d'influencer l'évolution d'une tumeur, surtout les protéines et les glucides qui jouent le rôle d'enzymes et de récepteurs, qui vont subir une augmentation ou diminution en nombre, cela modifie la sensibilité des cellules aux mécanismes de régulation de l'hôte, de plus l'acquisition de nouvelles molécules caractéristiques du tissu embryonnaire, qui étaient absentes à la surface des cellules adultes.
- La prolifération est la principale caractéristique des cellules de la tumeur bénigne et surtout maligne, Le nombre de mitoses augmente avec l'apparition des défauts dans le fuseau mitotique
- Réduction de la capacité de la cellule à se différencier, ce processus diffère d'une tumeur à l'autre, et il peut être caractérisé par : le maintien de certaines structures et fonctions ou l'apparition de nouvelles structures et fonctions cellulaires (Baba A.I, 2007).

I.3 Classification :

Les tumeurs peuvent être classées selon leurs caractéristiques en : bénignes et malignes, ou selon leurs origines tissulaires : les carcinomes (issus de cellules épithéliales) et les sarcomes (issus de cellules des tissus conjonctifs).

Les tumeurs bénignes et malignes présentent des comportements différents en ce qui concerne : différenciation cellulaire, croissance, mode de croissance et leur éventuelle propagation ultérieure.

- Différenciation : On considère qu'une tumeur est très différenciée lorsque sa structure ressemble étroitement au tissu d'origine dans leur morphologie, leur disposition les unes par rapport aux autres et par rapport au stroma et aux vaisseaux sanguins. En règle générale, les tumeurs bénignes sont très différenciées, leurs cellules sont généralement uniformes ; tandis que les tumeurs malignes sont moins différenciées, et présentent des différences de taille et de forme
- Taux de croissance : l'augmentation du nombre des cellules tumorales dépend du taux de production et de la perte des cellules. Il a été démontré que les tumeurs malignes chez les animaux de laboratoire présentent une croissance logarithmique au début, mais à mesure que la tumeur grossit, la perte de cellules augmente et le taux de croissance ralentit progressivement
- La diffusion des tumeurs : Les tumeurs bénignes prolifèrent localement et se développent par expansion, elles compriment les tissus environnants, provoquant l'atrophie et la disparition de leurs cellules. Alors que les tumeurs malignes ne sont pas encapsulées et leurs bords sont mal définis. Les projections de cellules tumorales s'étendent de la masse centrale aux tissus environnants, comme les pattes d'un crabe (le mot cancer vient du latin crab). Leurs cellules envahissent également les parois des vaisseaux lymphatiques et sanguins, puis sont emportées vers d'autres parties du corps où elles peuvent proliférer, donnant naissance à des tumeurs secondaires ou à des métastases (Chaplain M.A,1993)

I.4 Facteurs cancérigènes :

Plusieurs types d'inducteurs sont à la cause de la cancérisation d'une cellule saine, les trois principales classes des cancérigènes sont : les produits chimiques, radiation, et virus ; chacun possède un mécanisme propre à lui, pour :

- Les produits chimiques : selon leurs activités, ils peuvent être classés en : génotoxiques (réagissant avec l'ADN), et non génotoxiques (non réactifs avec l'ADN). Certains requièrent une activation métabolique pour réagir avec l'ADN en formant des liaisons covalentes (adduits), induisant des mutations héréditaires et enfin l'expression du phénotype mutant au niveau moléculaire. Il y'a les initiateurs qui provoquent une modification permanente de l'ADN

(mutation, distorsion, l'élimination d'une base ou sucre) tels que : Le benzo[a]pyrène, le 7,12-diméthylbenz[a]anthracène, le 3-méthylcholanthrene, 2-acétylaminofluorene, diméthylnitrosamine, etc. des promoteurs, qui ont tendance à être spécifiques à un organe, par exemple TPA (12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate) est spécifique à la peau , DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), TCDD(2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine) phénobarbital, β -naphthoflavone sont des promoteurs de tumeurs hépatiques...(Baba A.I,2007)

- Les virus tumoraux : Les virus à ADN ayant un potentiel oncogène proviennent de six familles : virus de l'hépatite B, les polyomavirus, les papillomavirus, les adénovirus, les herpèsvirus et les poxvirus. La seule famille de virus à ARN est les rétrovirus qui ont un potentiel oncogène. Les oncogènes viraux (v-onc) sont dérivés de proto-oncogènes cellulaires (c-onc) qui contiennent des introns alors que les virus correspondants leurs manquent d'introns, donc les (v-onc) proviennent de l'hôte par recombinaison entre le génome d'un virus non transformant et d'un oncogène. La fonction du produit de (v-onc) est similaire à celle de (c-onc), mais son expression est non contrôlée, dont la conséquence est l'amplification des gènes oncogènes (Baba AI, 2007)

- Les radiations : Gray (Gy) est l'unité de dose de rayonnement et est quantifié comme 1 joule / kg. Le potentiel cancérogène dépend de la dose absorbée (énergie) TLE (transfert d'énergie linéaire; L) qui est une mesure de vitesse à laquelle l'énergie (E) est déposée sur l'absorbant des rayonnements, TLE moyennement élevés (par exemple, particules α , neutrons, ions lourds, également connus sous le nom de mésons pi ou pion) se déposent d'une plus grande quantité d'énergie que les faibles rayonnements TLE (par exemple, rayons γ , rayons X, électrons), dans le milieu absorbant Les particules alpha et bêta pénètrent les membranes cellulaires plus facilement qu'elles ne pénètrent dans la peau humaine, Par conséquent, l'ingestion ou l'inhalation de produits chimiques radioactifs pouvant émettre des particules α ou β constituent de graves menaces pour Santé humaine. Des études expérimentales ont indiqué qu'une exposition élevée ou continue aux rayonnements augmente l'incidence de certains cancers. Une incidence accrue de cancer du poumon a été observée chez les mineurs d'uranium, les mineurs de spath fluor, les mineurs de zinc et de minerai de fer ,Les lésions de l'ADN qui en résultent des radiations entraînent des cassures simples ou doubles brins d'ADN, les cassures simple brin sont plus fréquemment causés par des radiations à faible TLE et sont faciles à réparer , aussi les cellules irradiées produisent des espèces réactives de l'oxygène "ERO" qui peuvent causer de graves dommages aux macromolécules cellulaires (Beir V, 1990).

I.5 Les gènes impliqués dans le processus tumoral :

L'introduction de la biologie et de la génétique moléculaires ont conduit dans les 20 dernières années à l'identification de nombreux gènes qui sont la cible des événements génétiques contribuant à l'oncogenèse, On invoque toujours pour expliquer l'altération de leur fonctionnement dans les cancers à côté des événements proprement génétiques (mutations ponctuelles, perte ou gain de matériel génétique, altération du nombre des chromosomes, translocation, amplification) des événements épigénétiques, qui n'entraînent pas d'altération dans la séquence informative du matériel génétique, par exemple: Dans les cancers colorectaux, on observe une hyperméthylation locale de certaines séquences CpG, accompagnée d'une hypométhylation globale; et Tout le monde s'accorde pour reconnaître qu'un seul événement génétique ou épigénétique ne peut suffire à convertir une cellule normale en cellule maligne (Monier R, 2000).

Deux catégories de gènes jouent un rôle majeur dans le développement du cancer :

- Les proto-oncogènes : ne sont pas tumorigènes dans leur état natif, ils doivent être soit activés à des niveaux d'expression anormaux, soit mutés de manière à modifier leur fonction. Les oncogènes peuvent être générés par des translocations, des mutations ponctuelles, l'amplification des gènes. Les protéines codées par ces gènes servent souvent de composants de la machinerie qui permet aux cellules de recevoir et de traiter les signaux biochimiques régulant la prolifération cellulaire (Hanahan D. et al, 2011), et appartiennent à quatre classes fonctionnelles : les facteurs de transcription, les facteurs de croissance, les récepteurs et les transducteurs de signaux. Chaque gène oncogène est associé à un type particulier du cancer, Par exemple, dans le lymphome de Burkitt, le proto-oncogène c-MYC sur le chromosome 8 est transféré vers l'un des trois chromosomes contenant les gènes codant pour les molécules d'anticorps : locus de la chaîne lourde d'immunoglobuline (chromosome 14) ou l'un des locus de la chaîne légère (chromosome 2 ou 22). C-MYC se trouve maintenant dans une région de transcription active, conduisant à une surproduction de la protéine c-MYC (Pelengaris S. et al, 2006).
- Les gènes suppresseurs de tumeurs : ont pour fonction de ralentir ou inhiber la prolifération des cellules et prévient les cellules de devenir malignes, dans la majorité des cas les deux copies des gènes doivent être soit inactivés par la méthylation du promoteur (epigenetic silencing) ce qui provoque la répression de la transcription, ou perdus. le gène suppresseur de tumeur qui a fait l'objet d'études intensives est le P53, il reçoit des informations sur un trouble métabolique ou un dommage génétique au sein d'une cellule, il peut arrêter la progression de son cycle de croissance et en même temps orchestrer ses réponses pour faciliter la réparation des dommages, mais si ces

dommages sont très graves il émet des signaux qui déclenchent l'apoptose, ce gène est muté dans 30-50% des cancers humains, son inactivation illustre comment les cellules cancéreuses peuvent acquérir multiples altérations et de survivre dans des conditions qui mènent habituellement à la mort cellulaire.

I.6 La cancérogenèse : d'une cellule saine à une tumeur:

La cancérogenèse chez l'homme et certains animaux expérimentaux se déroule selon un processus extrêmement complexe et en plusieurs étapes pouvant occuper plus de la moitié de la vie d'un organisme ; se produit en trois stades distincts et séparés : l'initiation, promotion et la progression (Weinstein B, 1987).

Quelques points méritent d'être soulignés concernant la cancérogenèse :

- Les effets des radiations et cancérogènes chimiques sont dose-dépendants.
 - Les changements qui initient la cancérogenèse dans une cellule sont transmis aux cellules filles.
 - Les étapes peuvent être influencées par des facteurs non cancérogènes
- La première étape : l'initiation qui est résultat de l'exposition d'une ou plusieurs cellules à un agent cancérogène qui modifie de façon permanente son matériel génétique mais n'influence pas immédiatement le phénotype. Les cancérogènes de cette catégorie sont décrits comme mutagènes ou génotoxiques. Une cellule initiée n'est pas une cellule cancéreuse car elle n'a pas acquis la propriété d'une croissance incontrôlée. De plus, toutes les cellules initiées ne produisent pas de tumeurs car beaucoup subissent une mort cellulaire programmée ou une apoptose.
- La deuxième étape : la promotion qui est un processus épigénétique, les agents de promotion stimulent la prolifération, autrement dit induire l'hyperplasie, mais agissent souvent de façon temporaire ou réversible. Cette étape implique la sélection et l'expansion clonale des cellules initiées. La prolifération cellulaire dérégulée, augmenterait la probabilité d'erreurs et de dommages génétiques, qui s'en accumulent dans les cellules.

Pour que les tumeurs se développent, le tissu cible doit d'abord être exposé à un initiateur, puis exposé à plusieurs reprises à des promoteurs. Si l'exposition au promoteur est la première et est suivie de l'exposition à l'initiateur, les tumeurs ne se développeront pas (Supratim C. et al, 2018.**Fig 2**).

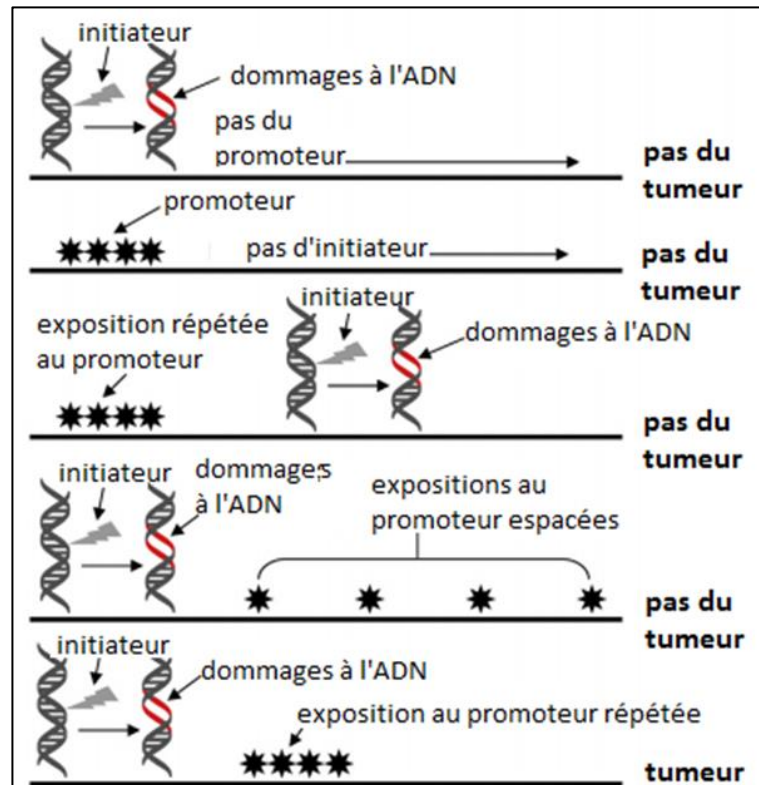


Figure 2 : application du l'initiateur et promoteur.

- La troisième étape : « progression » ce terme a été utilisé traditionnellement pour désigner l'acquisition de propriétés de plus en plus malignes au sein d'un cancer établi, maintenant on l'utilise pour désigner la conversion d'une tumeur bénigne en une tumeur maligne (Beir V, 1990) Cette phase se caractérise par une augmentation de l'instabilité génétique des cellules et par leur capacité progressive à échapper aux contrôles cellulaires et à évoluer très activement vers L'autonomie, la perte d'adhérence avec les cellules voisines, l'invasion, l'angiogenèse, l'intravasation, l'extravasation et finiront par envahir les tissus voisins en développant des métastases : c'est l'étape ultime et souvent irrémédiable du processus cancéreux.

- L'invasion : est la destruction de la membrane basale de la matrice extracellulaire par les protéases, Le succès de l'invasion dépend essentiellement des interactions avec les cellules stromales non tumorales (les cellules tissulaires mésenchymateuses, endothéliales et inflammatoires) (Pelengaris S. et al, 2006).
- L'angiogenèse : de nouveaux capillaires sanguins sont formés, car les tissus cancéreux sont soumis à une hypoxie profonde, dès qu'ils sont distants des vaisseaux. La migration et la prolifération des cellules endothéliales qui forment de nouveaux capillaires sanguins et vaisseaux lymphatiques sont stimulées par plusieurs facteurs sécrétés par les cellules tumorales et le stroma,

tels que les VEGF, le PDGF et certains FGF. Ces capillaires vont représenter une voie d’approvisionnement en nutriment pour le développement de la tumeur primaire mais surtout un accès au système vasculaire pour les cellules cancéreuses dans la colonisation du reste de l’organisme (**Fig.3**).

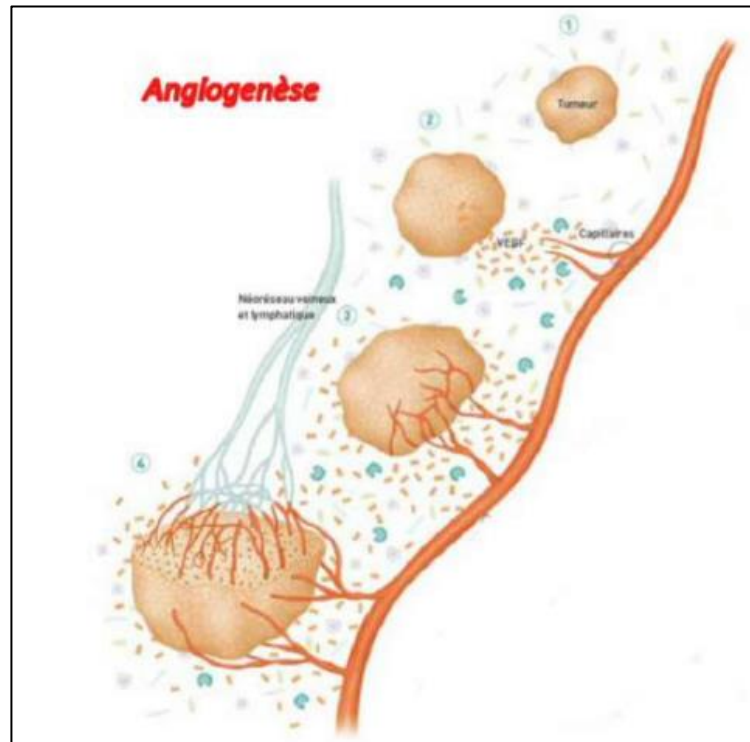


Figure 3 : la formation des capillaires sanguins (anonyme, 2019).

- L’intravasation : est la pénétration de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins, elle forme une étape importante dans la formation des métastases. Des macrophages associés aux tumeurs (TAM : Tumor-Associated Macrophages) vont générer un gradient de facteurs comme l’EGF, de la tumeur vers les vaisseaux et ainsi promouvoir le passage de la paroi de l’endothélium vasculaire. Des protéases sont libérées dans le but de digérer la MEC et la membrane basale. Les cellules tumorales atteignent alors les cellules endothéliales et pénètrent dans le système sanguin (**Fig. 4**). Ils ont dernièrement inclus l’implication du système immunitaire dans la tumorigenèse et la capacité des cellules cancéreuses à résister à la destruction par les lymphocytes, à établir une stratégie d’échappement au système immunitaire et à utiliser les signaux inflammatoires pour stimuler leur prolifération (Hanahan D.et al, 2011).

Des millions de cellules tumorales sont libérées par jour dans la circulation sanguine. Mais seulement une faible proportion de cellules tumorales va survivre dans le système vasculaire, Les

interactions avec les cellules stromales sont cruciales dans l'établissement de métastases et ont besoin d'eux pour survivre et se développer. Les tissus avec des systèmes microcapillaires, tels que le foie, les poumons et les os, sont des cibles préférées pour les métastases pour des raisons mécanique et environnemental (présence des facteurs et interactions adhésives appropriées) (Pelengaris S et al, 2006)

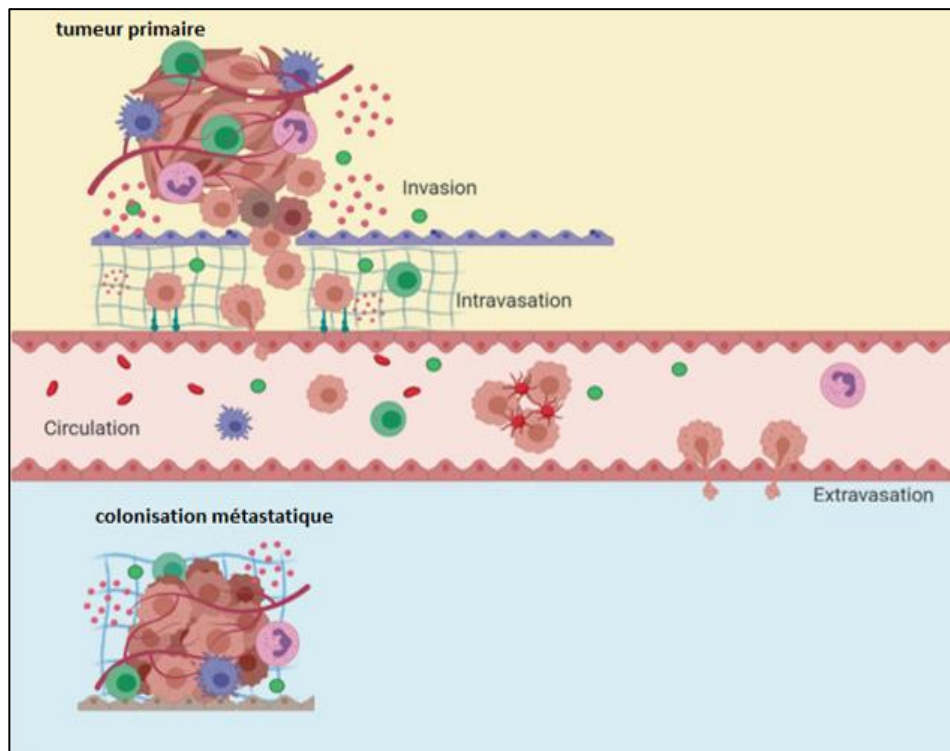


Figure 4 : Les différentes étapes de la cascade métastatique (Fares J. et al, 2020).

I.7 Méthodes diagnostiques des tumeurs :

Les patients atteints d'un cancer manifestent leurs symptômes de diverses façons, les effets précoces peuvent résulter de l'impact local de la tumeur comprenant la détection d'une masse, l'inconfort dû à la compression d'organes ou de nerfs locaux, une hémorragie due à l'implication des vaisseaux sanguins ou l'obstruction des voies respiratoires, de l'urètre, des canaux biliaires et autres structures, aussi peuvent présenter des effets non spécifiques tel que la cachexie (qui est la perte de masse corporelle), ou produire des hormones qui agissent sur des tissus distants via la circulation (ADH, PTH, erythropoietine, l'ACTH et la calcitonine).

Le diagnostic est le processus permettant d'identifier la cause d'un problème de santé, les épreuves diagnostiques permettent de : confirmer la présence d'un cancer, identifier le type et

trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance et son stade. Il en existe divers examens possibles pour diagnostiquer un cancer :

- Les analyses de laboratoire : les analyses sanguines de routine ne permettent pas de diagnostiquer un cancer , mais peuvent indiquer l'existence d'une maladie sous-jacente grave , les changements les plus courants qui peuvent accompagner un cancer sont : l'anémie, la polycythémie, la neutropénie (trop de globules blancs) , la thrombocytose ou thrombopénie , une augmentation des enzymes du foie , une fonction rénale réduite , la vitesse de sédimentation des érythrocytes peut augmenter chez les patients atteints de cancer mais il s'agit d'un test non spécifique qui mesure l'épaississement du sang qui résulte souvent de la production accrue de protéines inflammatoires par le foie et qui est également élevé dans les infections, une augmentation des transaminases hépatiques l'aspartate et l'alanine aminotransférase, ou un taux élevé de bilirubine et de phosphatase alcaline sont observés chez des patients présentant des lésions hépatiques qui peuvent être dues à l'alcool, à une infection ou au cancer. Une faible teneur en sodium (hyponatrémie) peut représenter le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH qui est souvent associé à un cancer du poumon (**Tab.1**).

Tableau 1 : interprétation des résultats du sang dans le diagnostic du cancer
(Pelengaris S. et al, 2006).

Test sanguin anormal	Interprétation possible
Faible taux d'hémoglobine	Anémie due à un saignement de la tumeur Anémie à cause du la tumeur dans la moelle osseuse
Nombre élevé de globules blancs	infection une tumeur dans la moelle osseuse
Faible teneur en cellules blanches	neutropénie à cause de la chimiothérapie défaillance de la moelle osseuse
augmentation du l'urée et créatinine	insuffisance rénale qui peut etre due à l'obstruction des reins par la tumeur , déshydratation ou dommages causés par chimiothérapie
augmentation de l'urée avec anémie	hémorragie gastro- intestinale
hyponatrémie et hyperkaliémie	syndrome d'addison en raison d'une tumeur impliquant les glandes surrénales
hyponatrémie	syndrome de secrction inapproprié d'ADH dans cancer des poumons à petites cellules

- Les marqueurs tumoraux : Il existe toute une gamme de protéines et de glycoprotéines produites par les tumeurs, et qui peuvent être détectées dans le sang à l'aide d'immuno essais, la production de biomarqueurs peut résulter soit d'une expression accrue d'un gène ou d'une protéine

normale (en raison de la masse cellulaire croissante), soit au cancer qui est lié à l'altération de l'expression gène/protéine. Par exemple les marqueurs tumoraux de l'antigène lié au cancer prostatique spécifique (PSA), est élevé dans les inflammations et les maladies malignes de la prostate, Cela signifie qu'il peut soutenir mais non garantir un diagnostic de cancer (**Tab.2**).

Tableau 2 : les marqueurs tumoraux et leurs utilisations (Pelengaris S. et al, 2006).

nom	type	cancer
Antigène carcinoembryonnaire (CEA)	Protéine oncofoetale	Colorectal , sein
Alpha foetoprotéine (α FP)	Protéine oncofoetale	Hépatocellulaire Tumeurs germinales
CA 19-9	Antigène lié au cancer	pancréas
CA 15-3	Antigène lié au cancer	sein
CA 125	Antigène lié au cancer	ovaire
Antigène spécifique de prostate (PSA)	Antigène lié au cancer	prostate

- Les tests génétiques : Des anomalies génétiques surviennent fréquemment chez les patients atteints de leucémie, une analyse cytogénétique est effectuée chez tous les patients présentant cette maladie, les cellules leucémiques ont somatiquement acquis des anomalies cytogénétiques dans le chromosome de Philadelphie, il s'agit d'une translocation réciproque entre le bras long des chromosomes 22 et 9 et est présente dans 97 % des cas de leucémie myéloïde chronique.
 - Les techniques d'imagerie : Radiographie (rayons X), Ultrasons (La technique consiste à interpréter les différents modèles d'écho obtenus lorsque le son passe à travers un organe à partir d'un transducteur à ultrasons. Ces échos sont ensuite affichés sous forme d'image bidimensionnelle), la tomographie assistée par ordinateur (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est une technique extrêmement précieuse qui fournit une excellente définition anatomique des structures et évite l'utilisation du rayonnement ionisants.
- Examens des coupes histologiques : il est primordial que les échantillons tissulaires soient prélevés dans des zones anormales de l'organisme afin qu'ils puissent être envoyés au laboratoire

de pathologie où un diagnostic définitif peut être établi, il est possible d'utiliser des marqueurs immunohistochimiques pour comprendre la nature biologique des tumeurs.

I.8 Les traitements :

Le choix d'un traitement approprié dépend d'un ensemble complexe de variables, y compris le site tumoral, la morbidité relative des diverses options thérapeutiques, le rendement du patient et son état nutritionnel (Rai K.R, 2003).

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les principaux piliers sur lesquels reposent les traitements actuels car sont efficaces pour prolonger la survie des patients atteints de cancer et pour éradiquer certains types de tumeurs.

1. La chirurgie : Est le 1er traitement oncologique fut découvert et reste jusqu'à aujourd'hui une composante majeure de la prise en charge thérapeutique, elle est efficace mais dans certains cas il n'est pas possible de retirer toute la tumeur à cause de son emplacement ou l'état de santé du patient est en risque, mais cela n'empêche pas de réaliser la chirurgie afin d'enlever la plus grande partie possible du tissu cancéreux.

2. La radiothérapie : après la découverte des rayons X, ils ont pu développer des moyens pour diriger ces rayons dans des champs relativement étroits, axés sur des tumeurs clairement délimitées. Le temps d'exposition et le nombre de séances dépendent du type de tumeur, parmi ses effets secondaires la fatigue, sclérose de la peau, des muscles, des lymphatiques avec œdèmes persistants, inflammation des muqueuses digestives... (Pelengaris S. et al, 2006).

3. La chimiothérapie : L'expansion considérable de nos connaissances de base sur le cancer a facilité le développement des médicaments génotoxiques qui ont un potentiel antiprolifératif contre les cellules cancéreuses en interrompant le cycle des cellules cancéreuses ou en induisant l'apoptose. Mais l'effet de ces agents n'est pas limité seulement sur les cellules cancéreuses, leur toxicité se manifeste aussi dans les tissus sains, ce qui entraîne chez le patient la fatigue, la chute des cheveux, nausées et vomissements (Weinberg R.A, 2006)

II. Le Cancer des Poumons:

Le cancer du poumon ou le carcinome bronchique se réfère aux tumeurs provenant du parenchyme pulmonaire ou des bronches, est un cancer hautement invasif, à métastase rapide et prévalent.

II.1 Etiologie :

Le tabagisme est le principal facteur de risque, il est estimé que 80-90% de l'incidence du cancer du poumon peut être attribué au tabagisme, mais seulement 10 à 15% de tous les fumeurs développent un cancer du poumon, cela suggère qu'il existe des différences de sensibilité des hôtes aux cancérrogènes pulmonaires (Dela C.S.C, 2011).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a identifié au moins 50 cancérrogènes dans la fumée de tabac, parmi eux le NNK (tobacco-specific nitrosamines) qui peut se lier à l'ADN et créer des adduits à l'ADN, l'échec des mécanismes de réparation de l'ADN pour éliminer ces adduits peut entraîner des mutations permanentes, la conséquence peut être l'activation des voies de signalisation comprenant la modulation des oncogènes (précisément K-ras) et des gènes suppresseurs de tumeurs qui peuvent finalement entraîner une prolifération cellulaire incontrôlée et une tumorigenèse (Dela C.S.C, 2011).

D'autres facteurs comprennent l'exposition aux métaux, tels que le chrome, le nickel et l'arsenic, et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Aussi des maladies pulmonaires comme la fibrose pulmonaire idiopathique augmentent le risque de cancer du poumon indépendamment du tabagisme (Siddiqui F. and Siddiqui A.H, 2020).

II.2 Histopathologie :

Les principaux types de cancer du poumon sont le « carcinome à petites cellules » et le « carcinome non à petites cellules » qui se subdivise en 3 groupes : les cancers épidermoïdes, les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules (selon L'OMS en 2015).

Le carcinome à petites cellules représente 15% des cancers bronchiques et se caractérise par des cellules de petite taille avec un rapport cytoplasme / noyau faible. Ce type de cancer présente un pouvoir métastatique élevé et est le plus agressif, il est donc souvent diagnostiqué à un stade étendu. Il se développe généralement dans les bronches principales.

Le carcinome épidermoïde représente 35% des cas et est caractérisé par la synthèse de kératine par les cellules tumorales et par des ponts intercellulaires. C'est un cancer bien différencié qui se développe également dans les parties proximales du poumon.

Les adénocarcinomes touchent 40% des patients et forment des tumeurs glandulaires, les cellules tumorales sécrètent des mucosités intra cytoplasmiques. Il est lié au tabac mais est également surreprésenté chez les non-fumeurs ainsi que chez les femmes.

Le carcinome à grandes cellules représente 10% des patients atteints de cancer bronchique. Il regroupe les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

II.3 Pathophysiologie :

Le processus du cancer des poumons est complexe et reste mal compris, une hypothèse suggère qu'une exposition répétée à des agents cancérigènes, en particulier la fumée de cigarette, conduit à une dysplasie de l'épithélium pulmonaire. Si l'exposition se poursuit, elle conduit à des mutations génétiques et affecte la synthèse des protéines, ce qui perturbera le cycle cellulaire et favorise la cancérogenèse. Les mutations génétiques les plus courantes responsables du développement du cancer du poumon sont au niveau des gènes : MYC, BCL2 et p53 pour le cancer du poumon à petites cellules et EGFR, KRAS et p16 pour le cancer du poumon non à petites cellules (**Tab.3**) (Siddiqui F. and Siddiqui A.H, 2020)

- Les oncogènes : L'un des changements génétiques spécifiques primaires associés au cancer des poumons a été l'amplification de l'oncogène c-myc, qui a été observée dans un sous-groupe de lignées cellulaires (CBPC).

La famille des oncogènes ras (homologue du virus du sarcome du rat) comprend trois membres principaux (H-ras, K-ras et N-ras) qui sont parmi les oncogènes activés les plus courants trouvés dans le cancer humain. Ces gènes codent pour une protéine (p21) qui est située sur la surface interne de la membrane plasmique, a une activité GTPase et peut participer à la transduction du signal. Les oncogènes ras sont activés par des mutations nucléotidiques ponctuelles qui modifient la séquence d'acides aminés de p21, ce qui peut influencer la différenciation des cellules tumorales. L'activation du ras se produit dans environ un tiers des adénocarcinomes survenant chez des patients ayant des antécédents de tabagisme excessif.

- Les gènes suppresseurs de tumeur : il y'a une fréquence élevée des délétions chromosomiques dans CBPC et le CBNPC dans des gènes spécifiques, cette étape est cruciale dans le développement du cancer du poumon. Les deux gènes concernés sont les phosphoprotéines nucléaires p53 et Rb.

La perte d'hétérozygotie sur le chromosome 13q suggère que le R. locus, situé en 13q14, est supprimé. Des études montrent que jusqu'à 60% des CBPC n'expriment pas l'ARNm de Rb. Dans

une étude ils ont trouvé que 90% des lignées cellulaires CBNPC expriment Rb, et d'autres ont révélé l'implication élevée de la fonction Rb altérée, une autre recherche a démontré que la protéine Rb était absente dans 10 sur 36 tumeurs CBNPC primaires.

Les mutations de p53 sont courantes dans un large spectre de tumeurs (Vaporciyan et al., 2003). Les plus courantes et liées aux cancers du poumon comprennent : les transversions de type G : C / A : T, les mutations faux-sens, les mutations non-sens et les délétions (Rurańska B. et al., 1997).

Tableau 3 : Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur de CBPC et CBNPC (Vaporciyan A.A. et al., 2003).

	CBPC	CBNPC
Oncogènes	<i>c-myc</i> ^a	<i>K-ras</i> ^a
	<i>L-myc</i>	<i>N-ras</i>
	<i>N-myc</i>	<i>H-ra</i>
	<i>c-raf</i>	<i>c-mycc</i>
	<i>c-myb</i>	<i>c-raf</i>
	<i>c-erbB1 (EGFR)</i>	<i>c-fiu</i> ^a
	<i>c-fms</i>	<i>c-fes</i>
	<i>c-rlf</i>	<i>c-erbB1 (EGFR)</i>
		<i>c-erbB2 (HER2/neu)</i>
		<i>c-sis</i>
		<i>BCL1</i>
gènes suppresseurs de tumeur	<i>p53</i> ^a	<i>p53</i> ^a
	<i>Rb</i> ^a	<i>Rb</i>

II.4 Diagnostic :

Seulement 26% et 8% des cancers sont diagnostiqués aux stades I et II, tandis que 28% et 38% le sont respectivement aux stades III et IV, dans ce cas la chirurgie curative est une option pour une minorité de patients (Siddiqui F. and Siddiqui A.H, 2020).

Le bilan diagnostique du cancer des poumons doit inclure la confirmation histologique, le dosage des marqueurs sériques, l'évaluation de l'étendue de la propagation de la tumeur (Stadification) et une analyse de l'état fonctionnel du patient en vue des possibilités de traitement (Hammerschmidt S. and Wirtz H., 2009).

1- Confirmation histologique : il est important de faire la distinction entre le cancer du poumon à petites cellules et non à petites cellules. La bronchoscopie permet de confirmer la tumeur

primitive avec une sensibilité de 0,88 pour les tumeurs centrales et de 0.78 pour les tumeurs périphériques, et peut fournir des informations pour la stadification T et les échantillons cytologiques pour la stadification N, De plus, une ponction transthoracique, guidée par échographie, fluoroscopie ou tomodensitométrie (TDM) peut être nécessaire (Hammerschmidt S. and Wirtz H, 2009).

2- Les marqueurs sériques : ils ne sont ni spécifiques de cancer, ni spécifiques d'organe. Leur cinétique présente un aide au diagnostic, au suivi thérapeutique et à la détection de récurrence et précoce (Prabhakar B. et al, 2018)

Parmi ces marqueurs :

- NSE : marqueur du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPPC), et plus généralement des tumeurs neuroendocrines (Petrović M. et al, 2013)
- CYFRA 21 : marqueur du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) – seul (cancer épidermoïde) ou associé à l'ACE (adénocarcinome) (Molina R. et al, 2005)
- SCC : marqueur du CBPNPC (SCC >2 mg/ml), et plus généralement des carcinomes épidermoïdes - Peut être associé à l'ACE (Molina R. et al, 2005)

3- Stadification : elle dicte les options de traitement, la morbidité et la survie, elle est principalement effectuée pour le CBNPC en utilisant la classification TNM (tumeur, nœud, métastase), elle permet de regrouper les tumeurs en fonction de la taille des nodules tumoraux (T), de l'envahissement des ganglions lymphatiques (N) situés plus ou moins loin de la tumeur ainsi que de la présence ou de l'absence de métastases à distance (M) (**Tab.4**). Les sites de métastases du cancer bronchique sont le cerveau, le foie, les os, les poumons et les glandes surrénales.

Tableau 4 : Correspondance entre la classification TNM et le stade des CBNPC
(Bousquet E.,2010)

	T1 a et b	T2 a et b	T3	T4
N0	I A	IB	II B	III B
N1	II A	II B	III A	III B
N2	III A	III A	III A	III B
N3	III B	III B	III B	III B
M1	IV	IV	IV	IV

Généralement la progression tumorale est définie en fonction des stades qui vont de I pour les moins agressifs sans envahissement des ganglions à IV pour les plus agressifs avec présence de métastases (Hammerschmidt S. and Wirtz H., 2009).

4- Évaluation de l'état fonctionnel : L'évaluation initiale de la fonction pulmonaire est régie par le risque porté par le traitement prévu et la qualité de vie qu'il permettrait d'atteindre. De plus, les comorbidités cardiovasculaires et toute altération sévère de la fonction hépatique ou rénale sont prises en compte, aussi volume expiratoire forcé et consommation d'oxygène sont prises en considération.

II.5 Le Traitement :

Les modalités thérapeutiques locales sont la chirurgie et la radiothérapie. Pour la thérapie systémique, la chimiothérapie conventionnelle et des thérapies ciblées (c'est-à-dire des interventions qui affectent les structures spécifiques de la tumeur au niveau moléculaire) sont utilisées (Hammerschmidt S. and Wirtz H., 2009)

Le traitement est souvent multimodal, La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être administrées simultanément en tant que radiochimiothérapie.ils peuvent précéder la chirurgie (traitement néoadjuvant) ou la suivre (traitement adjuvant). Si la tumeur est à histologie mixte (combinaison de cancer du poumon à petites cellules et de cancer du poumon non à petites cellules), elle doit être traitée comme étant un cancer du poumon à petites cellules.

Par exemple :

Dans le cas de traitement du cancer du poumon non à petites cellules :

En stade 1 : La chirurgie est le pilier du traitement en stade 1, y aura le choix entre la lobectomie ou la pneumonectomie avec prélèvement de ganglions lymphatiques médiastinaux (Siddiqui F. and Siddiqui A.H, 2020)

En stade 2 : dans ce cas le traitement préféré est la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Chapitre II

Le PMF

Pendant des siècles, l'urine de chameau a été utilisée à des fins médicinales et proclamée de manière anecdotique comme remède pour un large éventail de maladies, mais ses actions thérapeutiques apparentes n'ont pas été soumises à un examen scientifique rigoureux. Des études récentes au laboratoire ont indiqué que l'urine de chameau possède une puissante activité contre plusieurs maladies humaines, La plupart de ces avantages thérapeutiques sont attribués de diverses manières aux propriétés anti-infectieuses, anti-inflammatoires et anticancéreuses.

Le Dr F.A. Khorshid a un remède potentiel contre le cancer basé sur l'urine de chameau. Après 8 ans de recherche, elle a annoncé que les nanoparticules dans l'urine de chameau peuvent être utilisées pour combattre le cancer, et a déclaré que les approches *in vitro* sont le meilleur moyen d'évaluer initialement l'effet de nouveaux composés biologiques, en utilisant des cellules de mammifères en croissance en culture tissulaire.

Dans le même sens, Alhaider et al. (2011) ont examiné la capacité de l'urine de chameau à moduler le cytochrome P450 1a1 (CYP 1a1) dans la lignée cellulaire de l'hépatome murin Hepal1c7, ont trouvé qu'il est inhibé par le TCDD, un puissant inducteur de CYP (Alhaider A.A. et al, 2011).

Ils ont constaté aussi qu'il existe des différences dans l'effet inhibiteur du cancer de l'urine de chameau en fonction de la race, de l'âge et du sexe des chameaux.

Les expériences ont montré que l'urine de chameau contient de nombreux composés bioactifs complexes qui peuvent agir contre les agents bactériens, fongiques, viraux, parasitaires et cancérogènes, et a la capacité de protéger le foie contre les agents toxiques.

L'activité antimicrobienne est due à des facteurs tels qu'une concentration élevée du sel, composés bioactifs naturels issus des plantes que les chameaux mangent, bactéries résidentes et agents antimicrobiens excrétés.

Elle est alcaline en raison de concentrations élevées de potassium, de magnésium et de protéines albumineuses et de faibles concentrations d'acide urique, de sodium et de créatine

Quelques questions ont occupé les scientifiques tels que : pourrait-on fractionner l'urine de chameau lyophilisée afin de séparer les fractions bioactives ? Dans quelle partie de la cellule l'urine de chameau réagit-elle ? Quelles sont les preuves biochimiques, biophysiques et biologiques de son efficacité ?

L'urine de chameau peut être considérée comme une substance / sécrétion d'origine animale efficace avec la capacité d'améliorer certains symptômes principalement associés à la formation de tumeurs dans le corps, mais cela doit être prouvé par une expérimentation scientifique.

L'urine était mise dans milieu CLED et gélose au sang à l'état stérile et n'ont pas remarqué de croissance de micro-organismes aussi testé sur des cultures de tissus cancéreux humains et de tissus normaux, il semble avoir un effet antiprolifératif et apoptotique sur les cellules cancéreuses, mais présentait des effets nourrissants pour les cellules normales. Mais l'utilisation de PM701 (l'urine de chameau) frais reste inacceptable et non pratique pour l'usage humain, il était évident donc de développer une forme en poudre pour améliorer son utilité et commodité (Khorshid F.A.,2009).

Cette forme solide a été atteinte par plusieurs étapes :

- PM701 a été collecté dans le conteneur en acier inoxydable directement du chameau, qui est maintenu dans un environnement hygiénique.
- 90 g de PM701 liquide été ajouté à 10g de la microcellulose cristalline, Cela donnera 100 g d'un mélange qui se congèle à -80.C°.
- 100 g du mélange est lyophilisé dans le lyophilisateur à température ambiante pendant 5 jours pour obtenir 20 g de forme solide.
- Le mélange part dans un décapant Au chlorure de calcium, pendant une journée à température ambiante.

Le PM701 lyophilisé est conditionné au réfrigérateur dans un récipient en verre stérilisé pour une utilisation ultérieure (Khorshid F.A.,2009).

Il était impératif d'isoler la fraction active du PM701 qui a un effet inhibiteur sur les cellules cancéreuses et aucun effet sur les cellules saines. Il peut être fractionné en utilisant des techniques de chromatographie d'exclusion ou tout autre procédé connu pour la séparation de molécules en fonction de leur taille, forme, hydrophilie, hydrophobicité, charge, polarité, ou toute autre caractéristique physique inhérente qui peut être employée pour l'isolement (ou exclusion) de molécules de l'échantillon d'urine d'intérêt.

Ensuite la fraction bioactive de PM701 a été isolée, qui est codée PMF en raison de ses propriétés hautement sélectives et hautement cytotoxiques sur les cellules cancéreuses, qui est responsable de l'effet PM701 entier (responsable de l'effet anticancéreux Observée dans l'urine entière).

La méthode utilisée pour le fractionnement était l'extraction par solvant : Un échantillon de 5 mg de PM701 lyophilisé est sonique avec du méthanol (30 ml) trois fois pour donner environ 750 mg de fraction de méthanol qui est appelé (PMF) (Khorshid F.A.,2009).

Après des expériences du PMF sur des lignées cellulaires ils ont pu établir La concentration inhibitrice optimale qui montre un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses et aucun effet cytotoxique sur les cellules normales :

- 1 ml de PMF dissous dans 10 ml de milieu de culture standard (consistent généralement en un milieu basal complété avec du sérum animal, tel que le sérum bovin foetal).
- 1 ml de PMF dissous dans 100 ml de milieu de culture standard.
- 1 ml de PMF dissous dans 1 000 ml de milieu de culture standard.

Les expériences in vitro ont montré que le meilleur effet observé lors de l'utilisation des concentrations de 1ml dans 100ml ou 1ml dans 1000ml, ils ont donc fixé les doses in vitro et in vivo en utilisant ces concentrations moyennes (Khorshid F.A.,2009).

Des études récentes sur ses constituants chimiques ont démontré qu'il est riche en nombreuses substances organiques et inorganiques, L'analyse des particules constituants le PMF a révélé la présence de plusieurs ions en des concentrations élevées : K, Ca, Cd, Y (Cd et Y sont des formes de sulfate), et le zinc qui est présent sous forme de ZnO (**Tab.5**). Ils ont suggéré que la sélectivité du PMF pourrait être due à de nombreux facteurs tels que la présence de nanoparticules de ZnO et/ou Cs et Rb (Gehan A.R.A et al, 2015. **Tab.5**).

Tableau 5 : les différents composants inorganiques du PMF.

Element	Mass	Concentration	SQ Unit
K	39	very high	
Na	23	7172.82	mg/l
Mg	24	1137.07	mg/l
Fe	56	4.95	mg/l
Sr	88	4.42	mg/l
Rb	85	1.77	mg/l
Zn	66	121.08	ug/l
Mn	55	6.61	ug/l
Pb	208	1.61	ug/l
Co	59	1.09	ug/l
Sb	121	687.29	ng/l
Pd	105	600.20	ng/l
Y	89	178.31	ng/l
Hg	202	172.07	ng/l
Cd	111	71.40	ng/l
Cs	133	48.78	ng/l
Ag	107	38.07	ng/l
Th	232	1.43	ng/l

Le microscope électronique à balayage a indiqué la présence des cristaux tels que : oxalate de calcium, cystine, tyrosine (améliore le ciblage et la sélectivité du PMF vis-à-vis des cellules cancéreuses), acide urique, urate d'ammonium, et phosphate de calcium, aussi la glycine, alanine, arginine.

Le microscope électronique à transmission a permis d'observer des nanoparticules sphériques sous forme de nanobilles (nanoshells), des dendrimères de polyamidoamine contenant des amines tertiaires et des liaisons amide qui permettent de cibler plusieurs molécules.

Chaque constituant possède son rôle :

- Le zinc est un oligoélément essentiel, joue un rôle clé dans plusieurs processus, comme la liaison d'ADN et ARN, un antioxydant en bloquant l'action des atomes d'oxygènes activés, il affecte diverses enzymes et facteurs de transcription, module la réplication d'ADN et la synthèse des protéines.
- Le cuivre est un oligoélément, des études ont montré qu'il bloque l'action des atomes d'oxygènes activés, il protège le foie des dommages causés par le cancer, de plus l'augmentation de l'apport de cuivre a permis de réduire l'incidence du cancer selon des tests faites sur des animaux.
- Cs et Rb augmentent les valeurs du pH considérablement lors du traitement, Les cellules cancéreuses contiennent de grandes quantités d'ions hydrogène les rendant acides. Si Cs ou Rb pénètre dans les cellules cancéreuses, leur pH augmente. À un pH de 7,6 la division des cellules cancéreuses s'arrêtera, et à un pH de 8,0 à 8,5 la durée de vie des cellules cancéreuses est raccourcie à seulement quelques heures (Khorshid F.A.,2011).
- Les acides aminés sont très importants pour l'endommagement des cellules cancéreuses, S-Methylglutathione agit contre les médicaments et les carcinogènes, l'arginine joue un rôle dans la thérapie tumorale et c'est un immunomodulateur en stimulant l'activité des cellules LT et les NK et influence le taux de cytokines pro inflammatoires, donc induit le système immunitaire anti tumorale et favorise l'apoptose des cellules tumorales.
- La glycine et cystine entre dans la structure du glutathion qui est un antioxydant puissant dans le corps, son épuisement entraîne l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène.

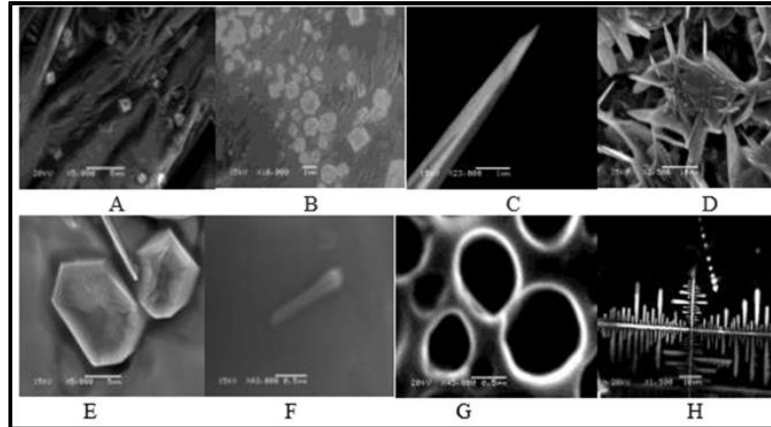


Figure 5 : les constituants du PMF. A) oxalate de calcium B) cristaux de cystéine C) tyrosine D) cristaux d'acide urique E) urate d'ammonium F) phosphate G) et des grappes de nano-tiges connectées et disposées selon un motif en raison de l'effet magnétique (Gehan A.R.A et al, 2015)

Le Dr F.A. Khorshid a pu étudier le mécanisme d'insertion des nanoparticules du PMF dans le cas des cellules A549 :

Afin d'évaluer l'efficacité et la spécificité du PMF dans l'induction de l'apoptose des cellules A549, ils ont pris les spectres FTIR et l'imagerie TEM pour ces cellules après 2,5,10,20s et 1min après le traitement avec PMF. Ils ont constaté que les nanoparticules du PMF attaquent les cellules A549 étape par étape :

Tout d'abord, la membrane cellulaire dès 2 secondes après le traitement avec le PMF commence à être moins rigide et diminue de sa polarité, donc augmentation de sa fluidité, ce qui laisse le passage des grosses molécules.

Après 5sec, la membrane restaure une partie de sa rigidité et polarité, y'aura formation des nano transporteurs incorporant des molécules, très probable la glycine entre dans la formation de la membrane de ces nano transporteurs. Après l'éclatement initial, les nanobilles avec différents diamètres libérés attaquent la membrane nucléaire et d'autres organites cellulaires, et créent des pores de transit. Ces pores temporaires peuvent permettre aux particules nanométriques de s'échapper facilement, ce qui permet le drainage de la charge à l'intérieur des cellules après 5,10 et 20 secondes.

Après 1min, tous les constituants du PMF sont à l'intérieur des cellules cancéreuses. Les nanobilles paralysent complètement les cellules cancéreuses, y aura la présence des mitochondries gonflées et dégénérées, ce sont des signes d'apoptose (Gehan A.R.A et al, 2015).

Partie II

Partie Expérimentale

Tout modèle est par définition une représentation imparfaite de ce qu'il cherche à imiter. Quelle que soit la précision d'un modèle de cancer donné, sa valeur réelle doit être mesurée par sa capacité à guider la recherche et, d'un point de vue pratique, à protéger la santé humaine.

Les informations obtenues à partir de modèles animaux (principalement des souris et des rats) ont largement contribué au développement de traitements pour les cancers, et à l'identification des cancérogènes humains potentiels, ce qui permet de prendre des mesures pour prévenir cette exposition (Anisimov V.N. et al, 2005).

La souris, le rat et d'autres modèles animaux de cancer induit chimiquement ont été remarquablement fiables en révélant les mécanismes sous-jacents de la carcinogenèse et en identifiant les facteurs génétiques et environnementaux qui influencent la susceptibilité au cancer dans la population humaine.

La souris est le modèle le plus utilisé, car il est très similaire à l'homme, 99% de ses gènes présentent un gène homologue chez l'humain, on peut facilement reproduire son système immunitaire, et ils sont très faciles à manipuler, à gérer ; on peut facilement placer de 20 à 50 souris en une seule cage et se reproduisent très vite.

Il existe actuellement deux applications majeures des modèles animaux de cancérogenèse chimique : L'un est la recherche expérimentale sur le cancer, dont l'objectif est de connaître les causes et les mécanismes du cancer, la deuxième application plus pratique consiste à tester des produits chimiques potentiellement cancérogène chez l'homme, ou à tester des traitements possédant un potentiel anti cancérogène (Kemp C.J., 2015).

Dans les années 1930, ont établi les premières entités chimiques causant le cancer, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : le benzo [a] pyrène, le dibenz [a, h] anthracène et le 3-méthylcholanthrène, se sont avérés induire des tumeurs chez la souris.

Ce n'est qu'en 1918 qu'un lien de causalité direct entre l'exposition aux produits chimiques et le cancer a été établi, Yamagiwa et Ichikawa ont rapporté que l'application chronique de goudron de houille (charbon) sur des oreilles de lapin a donné lieu initialement à des lésions bénignes dont certaines se sont développées en tumeurs épidermiques malignes (Katsusaburo Y. and Koichi I., 1977). Cela a été bientôt suivi par des études similaires chez la souris.

Les HAP sont constitués de plusieurs anneaux de benzène fusionnés, et se forment lors d'une combustion incomplète de matière organique, sont la composante majeure de la fumée de cigarette et des particules de pollution atmosphérique et, à ce jour, sont largement répandus dans l'environnement et présents dans certains aliments (Cook J.W. et al, 1932).

III- Matériel :

III-1 Les souris expérimentales :

22 souris mâles Swiss Albino âgées de 6 à 8 semaines et pesant de 25 à 30 g ont été utilisées dans l'étude expérimentale de cette étude. Les souris ont été obtenues à partir de de l'institut pasteur d'Algérie. Ont été séparées et maintenues dans des cages en polypropylène en des conditions environnementales et nutritionnelles constantes pendant toute la durée de l'expérience. De l'eau potable fraîche et la nourriture ont été fournies. Leur utilisation était conforme à l'éthique approuvée par le comité éthique pour la recherche animale de l'Université de Guelma

III-2 Benzo a pyrene :

Benzo (a) pyrène est un hydrocarbure aromatique cristallin constitué de cinq noyaux benzéniques fusionnés (**Fig.6**), formé lors de la combustion incomplète de la matière organique. se trouve principalement dans les gaz d'échappement d'essence et de diesel, la fumée de cigarette, le goudron de houille et le brai de goudron de houille, les aliments grillés au charbon de bois et certains autres aliments. Cette substance est utilisée uniquement à des fins de recherche, car ils prévoient qu'il est cancérigène pour l'homme (Anonyme, 2020. **Fig. 6**).

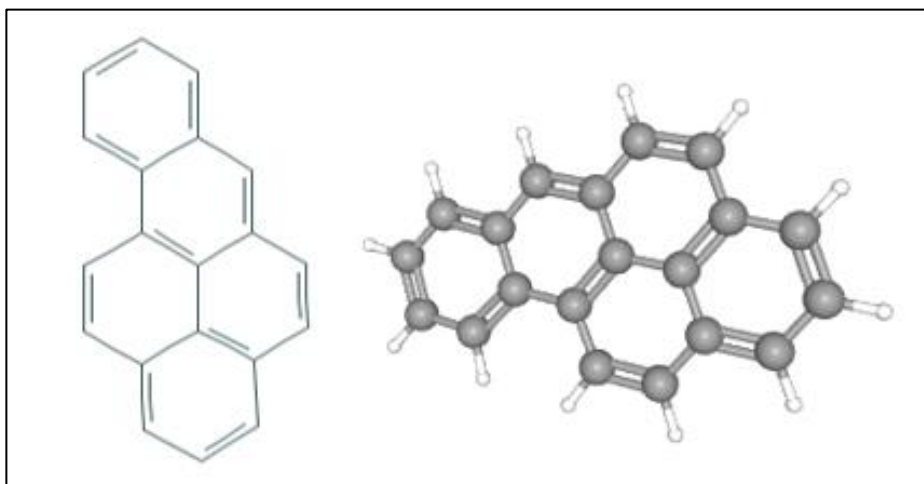


Figure 6 : structure de benzo(a)pyrène en 2D et en 3D.

C'est aussi un cancérigène génotoxique chez les rongeurs, produisant des tumeurs du pré estomac et du poumon chez la souris et des tumeurs de l'œsophage, du pré estomac et des glandes mammaires chez le rat lorsqu'il est administré par voie orale. il nécessite une activation enzymatique pour former des métabolites réactifs capables d'exercer des effets cancérigènes. La superfamille du cytochrome P450 est en grande partie responsable de son métabolisme (Crowell S. R. et al, 2014).

III-3 Préparation et dosage du PMF :

Extrait de PM 701 (urine de chameau lyophilisée), La fraction extraite a été retrouvée dans 150 mg / g de PM 701 lyophilisé et elle a pu inhiber de manière significative la prolifération des cellules cancéreuses sans affecter les cellules normales au niveau de la culture cellulaire humaine et des modèles animaux.

Envoyé par Faten khorshid et Mr Musab A.B. Al –Yaseen ; De leur société « PMF Natural Products Company » Basé en Egypte, sous forme lyophilisé et d'une couleur blanchâtre. Faut qu'il soit conservé en sa boîte hermétiquement et au frais.

Pour l'utiliser on dissout 120 mg de PMF dans 5 ml d'eau par souris, l'administré aux souris par gavage afin de s'assurer que toute la dose est transmise.

IV- Méthodes :**IV-1 Induction du cancer des poumons :**

Le benzo (A) pyrène a été dissous dans de l'huile de maïs pour assurer sa stabilité juste avant l'utilisation. Le cancer du poumon a été induit chez la souris par une seule injection intrapéritonéale de [B (a) P] à une dose de (50 mg / kg de poids corporel).

IV-2 Le Protocole expérimental :

Les souris ont été réparties au hasard en quatre lots principaux, chacun, placés dans des cages individuelles et classés comme suit :

- Premier lot : 3 souris du groupe I ont servi de témoins négatifs et ont reçu de l'huile de maïs par voie intrapéritonéale [I.P], qui a été utilisée comme véhicule pour les animaux traités au Benzo [a] pyrène.
- Deuxième lot : : 8 souris traitées par injection intrapéritonéale de B(a)P dilué dans de l'huile de maïs à raison de (50 mg B (a) P / kg de poids corporel
- Troisième lot : 8 souris traitées par injection intrapéritonéale de B(a)P dilué dans de l'huile de maïs à raison de (50 mg B (a) P / kg de poids corporel + 120 mg de PMF / kg de poids corporel /par jour.
- Quatrième lot : 3 souris témoins positif traitées seulement avec 120 mg de PMF / kg de poids corporel /par jour.

Tous les animaux vont subir une euthanasie 2 mois après le traitement.

IV-3 Echantillonnage :

Des échantillons de sang et des échantillons de tissus (tissus pulmonaires) ont été collectés à la fin de l'expérience à la 9^{ème} semaine de tous les groupes d'animaux (groupes témoins et expérimentaux).

- Les échantillons du sang : pour la séparation du sérum ont été collectés par ponction de la veine oculaire ou en coupant la tête de la souris pour recueillir plus du sang à la fin de chaque période expérimentale dans des tubes secs, propres et à bouchon à vis et le sérum a été séparé par centrifugation à 2500 tr / min pendant 15 minutes. Le sérum propre et clair a été séparé dans des tubes d'échantillons et conservé dans un congélateur à -20C jusqu'à ce qu'il soit utilisé pour une analyse biochimique ultérieure. Les paramètres à doser concernés : γ -glutamyl transférase (GGT), Antigène carcinoembryonnaire (CEA).

- Échantillons de tissus (tissu pulmonaire) : A la fin de la période expérimentale, les animaux ont été sacrifiés. Les poumons ont été disséqués, rapidement retirés et rincés dans une solution saline physiologique glacée, et ont été examinés pour les lésions macroscopiques visibles.

Ensuite une préparation histologique est effectuée Les coupes de tissus pulmonaires sont fixées dans 10% de formaline neutre (4% formaldéhyde) suivi par des procédures standard de déshydratation, d'élimination et d'incorporation dans la cire. Les tissus sont sectionnés à 3-5 μ m et traités par l'hématoxyline et à l'éosine pour des examens microscopiques, aussi soumis à une analyse morphométrique pour décrire les modifications.

V- Résultats :

A cause de l'avènement du Covid19, l'expérimentation a été arrêtée et nous n'avons pas pu achever le protocole expérimental mis au point.

Pour cela nous allons présenter les résultats obtenus par Faten Khorshid et ses collègues, suite à des travaux réalisés sur des souris (Ali A. et al, 2011)

La raison derrière l'utilisation du benzo a pyrène est de provoquer le cancer bronchique chez les souris et de tester l'efficacité du PMF contre les cellules cancéreuses.

Les principales isoformes du CYP450 responsables de l'activation de la plupart des HAP cancérigènes sont les CYP 1A1 et 1B1, qui vont transformer le B [a] P en une variété d'intermédiaires, y compris les époxydes, les phénols, les quinones et les époxydes de diol, l'examen de ces métabolites a trouvé que l'époxyde et diol époxyde sont extrêmement réactifs avec l'ADN, formant facilement des adduits, qui vont entraîner une mutation dans les gènes de contrôle de la croissance, tels que p53 (Jiang H. et al, 2007).

V-1 Vue macroscopique de la tumeur :

La Figure 7 montre un poumon de souris normale :



Figure 7 : Poumon de souris normale (control) (Malhotra A. et al, 2014).

La Figure 8 (abc) représente des nodules tumoraux développés dans les poumons ainsi que des lésions angiogéniques et la propagation de l'inflammation à la surface des poumons chez les souris traitées au benzo [a] pyrène.

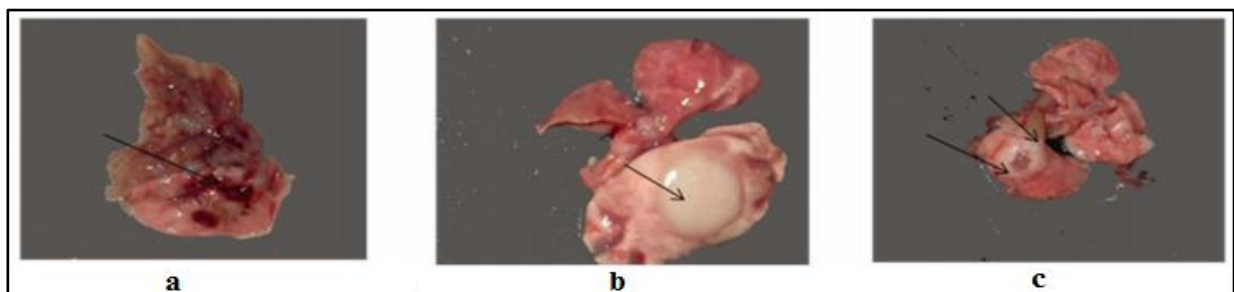


Figure 8 : Poumon traité au benzo [a] pyrène présentant une tumeur (Malhotra A. et al, 2014).

V-2 L'Examen Microscopique :

- Des souris témoins : Ce groupe nous sert de control afin de le comparer avec les autres groupes (**Fig.9**).

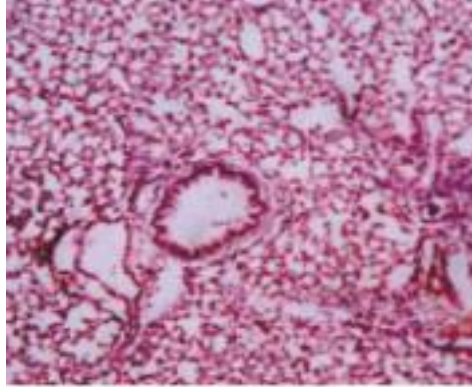


Figure 9 : coupe du tissu pulmonaire du groupe ayant reçu que l'huile de maïs (Magesh V. et al, 2009).

- Des souris traitées avec benzo(a)pyrène :

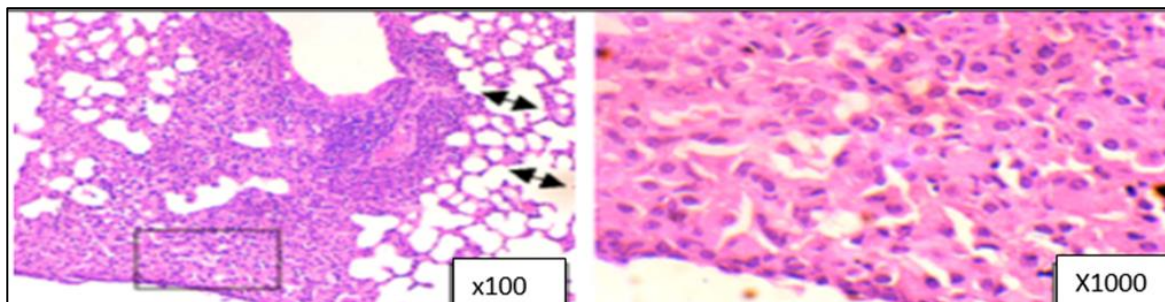


Figure 10 : photomicrographie lumineuse représentant des adénomes du groupe traité avec B (a)P (Ali A. et al, 2011).

Dans les tissus pulmonaires administrés seuls au B (a) P (**Fig.10**), la structure alvéolaire normale a été remplacée par des foyers hyperplasiques avec une prolifération étendue de l'épithélium alvéolaire. Les espaces alvéolaires étaient occupés par des cellules hyperplasiques bien différenciées, avec compression des alvéoles adjacentes. Cela confirme la haute toxicité du benzo (a) pyrène, car tous les nodules pulmonaires ont été diagnostiqués comme adénomes pulmonaires.

- Les souris traitées avec benzo(a)pyrène + PMF :

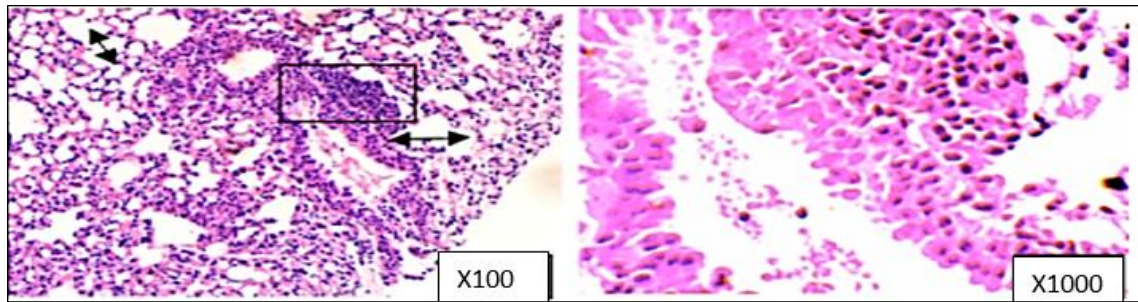


Figure 11 : Photomicrographie lumineuse représentant l'efficacité du PMF contre la tumorigenèse pulmonaire de souris induite par B (a) P après 2 mois (Ali A. et al., 2011).

Dans le groupe traité par le B(a)P + PMF après 2 mois, les tissus pulmonaires des souris ont montré une diminution de la charge tumorale comparativement au groupe B(a)P (**Fig. 11**), donc le traitement des tissus pulmonaires avec PMF a réduit les niveaux d'adénocarcinomes solides.

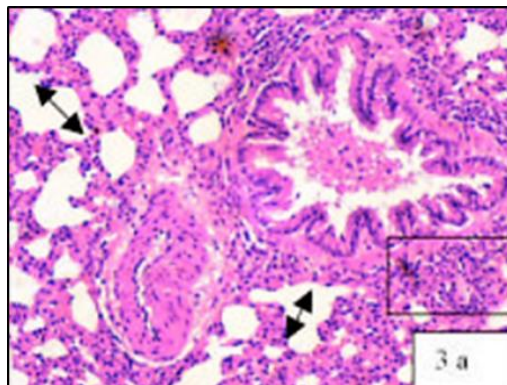


Figure 12 : Photomicrographie lumineuse représentant l'efficacité de PMF contre B (a) P tumeur pulmonaire de souris induite après quatre mois à un grossissement de $\times 400$ (Ali A. et al, 2011).

Dans le groupe traité par le B(a)P + PMF après 4 mois (**Fig.12**), les souris ont montré une tolérance au traitement avec le PMF, pas de preuve clinique de toxicité était observé, et PMF a significativement prouvé une efficacité contre la tumorigenèse pulmonaire, et a réussi à révéler les pneumocytes de type 2 qui avaient un noyau allongé avec un nucléole proéminent et un contenu cytoplasmique rare.

- Les souris traitées uniquement avec le PMF :

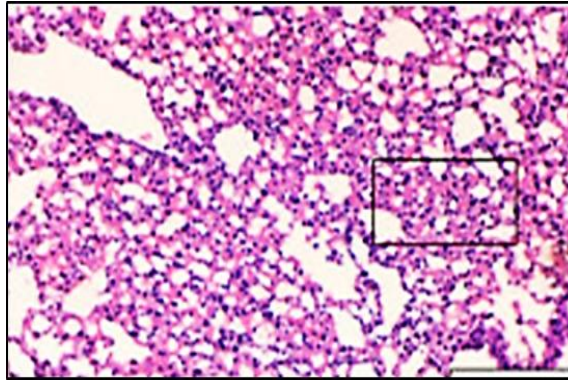


Figure 13 : Tissus de poumons de souris soumises à un traitement PMf pendant 4 mois x100 (Ali A. et al, 2011).

Après quatre mois de traitement (**Fig.13**), l'observation histopathologique a montré une altération dans la cytoarchitecture de l'épithélium pulmonaire du groupe traité avec PMF, ces altérations sont caractérisées par ulcération des alvéoles et desquamation

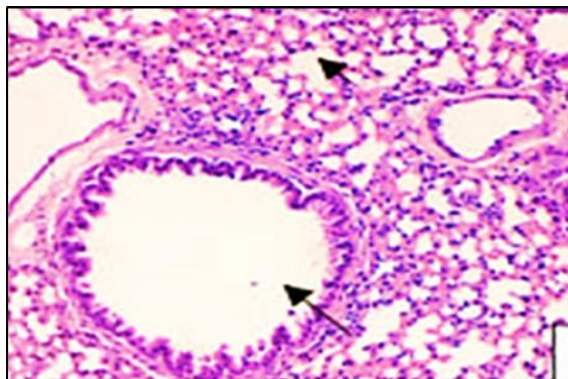


Figure 14 : photomicrographies lumineuses de tissus soumis à un traitement au Pmf pendant 6 mois x400 (Ali A. et al, 2011).

Mais après six mois (**Fig. 14**) l'adaptation commence à se produire, car les cellules des tissus pulmonaires ne présentent pas de changements morphologiques et les pneumocytes de type 2 conservent leur forme normale avec un noyau basophile allongé à noyau basophile moins proéminent et un cytoplasme acidophile rare.

VI- Discussion :

Les résultats de l'investigation microscopique des poumons des souris du groupe qui a reçu seulement le B(a)P suggère que le B(a)P est cancérigène, car tous les nodules pulmonaires ont été diagnostiqués comme adénomes pulmonaires. L'observation histopathologique d'animaux cancérigènes a montré une grande altération de la cytoarchitecture de l'épithélium pulmonaire, ces altérations étant caractérisées par une tumorigenèse en plus de l'ulcération de l'alvéole et d'une métaplasie, qui peuvent affecter la capacité fonctionnelle du tissu.

Le mécanisme par lequel le B(a)P provoque l'ulcération des alvéoles était l'excavation de l'épithélium de surface et des tissus de soutien de la paroi alvéolaire. La destruction des cellules épithéliales diminue la sécrétion de surfactant qui réduit la tension superficielle dans les alvéoles et empêche l'affaissement alvéolaire pendant la respiration. Ceci réduira à son tour la circulation de l'air des bronchioles terminales vers les alvéoles, donc réduction de la ventilation des alvéoles.

Le PMF est une fraction du produit naturel, stérile et non toxique selon les tests chimiques et microbiologiques, et l'efficacité prouvée de cet agent est reproductible sur les modèles *in vitro* et *in vivo* selon les travaux de Khorshid (2009, 2011). En plus de ces caractères, il a été constaté qu'après deux mois de traitement avec ce dernier, les tissus pulmonaires présentaient une diminution de la charge tumorale par rapport au groupe non traité (Ali A. et al,2011)

Après quatre et six mois, toutes les souris ont montré une grande tolérance au traitement par le PMF et des signes de non toxicité ont été observés. Plus intéressant encore, le PMF s'est révélée très efficace contre la tumorigenèse pulmonaire induite par le B(a)P chez la souris, où les pneumocytes de type 2 dont le noyau s'allonge et qui présentaient un nucléole important et un faible contenu cytoplasmique. Ainsi, la charge tumorale inhibée par le PMF est communément interprétée comme une croissance tumorale inhibée par rapport au groupe qui n'a reçu que du B(a)P comme décrit par Khorshid (2009, 2011).

Comme l'a montré l'expérience, le PMF a fait peu d'altérations au cours des deux premiers mois dans le groupe traité uniquement avec le PMF, comme congestion pulmonaire et septum alvéolaire élargi, mais après quatre mois de traitement, l'observation histopathologique a montré une altération dans la cytoarchitecture de l'épithélium pulmonaire du groupe PMF comme ulcération de l'alvéole ou desquamation. Après six mois, les cellules des tissus pulmonaires ne présentent pas de changements morphologiques et les pneumocytes de type 2 conservent leur forme normale avec un noyau basophile allongé, un nucléole moins proéminent et un cytoplasme acidophile rare.

Les résultats précédents des expériences de numération (comptage) cellulaire ont montré une baisse importante du nombre de cellules cancéreuses du poumon humain (A549) lorsqu'elles étaient incubées en présence de PMF comparativement au nombre de cellules témoins incubées dans un milieu MEM (milieu essentiel minimum) (Gehan A.R.A et al,2015).

L'activité du PMF apparue ici est due à son effet antiprolifératif et apoptotique sur les différentes cellules cancéreuses des poumons. Il est probable qu'un certain degré d'apoptose et d'inhibition de la prolifération cellulaire puisse contribuer à une diminution de la charge tumorale.

Le PMF contient du cuivre et du Zn comme éléments, certains acides aminés comme la thréonine, la cystéine, la tyrosine et la méthionine et contient également du S-Methylglutathione.

De nombreuses études antérieures ont expliqué le rôle essentiel du Zn comme oligoélément, il joue un rôle clé dans plusieurs processus importants du corps comme la liaison d'ADN et de RNA et qui produit une énergie qui régularise le système immunitaire et le métabolisme cellulaire ; et un antioxydant en bloquant l'action des atomes d'oxygène activés, qui peuvent endommager les cellules. D'autres études ont indiqué que le Zn affecte diverses enzymes et facteurs de transcription qui sont importants pour la prolifération et la différenciation normales des cellules.

Le cuivre est aussi un oligo-élément nécessaire à de nombreux processus importants de l'organisme. Des études animales ont montré que le cuivre est utile pour maintenir les défenses antioxydantes en bloquant l'action des atomes d'oxygène activés, De plus, il protège les organes des dommages causés par le cancer, l'augmentation de l'apport de cuivre a permis de réduire l'incidence du cancer dans les tests sur les animaux.

La richesse du PMF en Zn et Cu explique son effet réparateur des cellules chez les souris traitées, soit il induit l'apoptose qui est une caractéristique que la cellule cancéreuse a perdue, soit réparer ses mécanismes cellulaire (comme la réplication).

L'extrapolation des données du test biologique de cancérogène sur les rongeurs à des niveaux acceptables d'exposition humaine implique la prise en compte le poids, les mécanismes d'action, des seuils et des modèles de dose-réponse des composés d'essai (Kemp C.J., 2015).

C'est vrai qu'ils ont eu un rôle majeur dans l'avancement de l'oncologie, mais faut prendre en considération les différences inter espèces lors de l'examen des mécanismes de développement du cancer et de l'extrapolation des résultats des souris aux humains (Anisimov V.N. et al, 2005)

La question qui se pose est : dans quelle mesure peut-on extrapoler les résultats des expériences sur les rongeurs et les appliquer aux humains pour prédire de manière fiable les risques de développer et les résultats du traitement d'un cancer humain ?

Des points à prendre en considération :

- Certaines études indiquent que les différences dans les taux d'incidence du cancer entre les hommes et les femmes sont similaires chez les rongeurs et les humains
- Peu de cancérogènes pour les rongeurs ont été établis comme clairement cancérigènes pour l'homme et certains cancérogènes humains ne sont pas cancérigènes pour les rongeurs. Par exemple, l'anti convulsivant diphénylhydantoïne (phénytoïne) est classé comme cancérogène pour l'homme, mais n'a montré aucun effet cancérigène chez les souris et les rats expérimentaux. Cela crée un problème dans l'interprétation des résultats des expériences animales avec des cancérogènes en relation avec l'homme.
- Il peut y avoir plusieurs raisons à la différence entre les humains et les rongeurs, Une des raisons pourrait être dû aux différences spécifiques dans la flore microbienne. La plupart des substances cancérigènes ne sont pas directement cancérigènes, elles doivent être métaboliquement transformées dans un organisme avant de devenir nocives. Les bactéries ont un rôle crucial dans ce processus. Par exemple, *Escherichia coli* dans l'intestin peut transformer des produits métaboliques normaux, tels que les acides biliaires, en cancérogènes internes, augmentant ainsi le risque de cancer du côlon (Anisimov V.N. et al, 2005).

Une autre raison pourrait être les différences dans les systèmes enzymatiques de l'hôte qui métabolisent les cancérogènes. Par exemple, des études épidémiologiques ont montré que l'exposition professionnelle à la 2 NAPHTYLAMINE est fortement associée à la survenue d'un cancer de la vessie chez l'homme. Mais chez le rat et le lapin, il a peu d'effet cancérogène en raison des différences dans le métabolisme des amines aromatiques (Anisimov V.N. et al, 2005)

- Les souris ont tendance à développer des sarcomes (tumeurs d'origine mésodermique), tandis que les humains sont plus sujets aux carcinomes (tumeurs épithéliales).
- Gènes impliqués dans le développement du cancer : Les données disponibles indiquent qu'il existe des similitudes dans les gènes impliqués dans la carcinogenèse chez l'homme et les rongeurs. Par exemple, de nombreux proto-oncogènes et suppresseurs de tumeurs sont identiques ou homologues chez les humains et les rongeurs. Les exemples incluent les suppresseurs de tumeur p53 et rétinoblastome (RB), ainsi que les proto-oncogènes MYC, RAS et récepteurs de la tyrosine kinase. Mais il existe des différences entre les humains et les rongeurs dans le nombre d'événements génétiques impliqués dans le développement du cancer (Anisimov V.N et al, 2005).
- Ils ont montré qu'au moins quatre à six mutations sont nécessaires chez l'homme pour atteindre cet état, alors que moins sont nécessaires chez la souris. Les cellules humaines doivent briser plusieurs barrières génétiques pour parvenir à l'immortalisation, y compris le raccourcissement des télomères et la subversion des voies de suppression des tumeurs RB et p53, tandis que

l'ablation de la voie ARF – p53 seule est souvent suffisante pour immortaliser les cellules murines (genre de souris) (Anisimov V.N. et al, 2005).

Conclusion

Conclusion :

Le premier chapitre de ce mémoire c'est pour mieux comprendre l'origine de cette maladie, car il est incontournable d'aborder ce sujet sans comprendre les mécanismes à l'origine du développement des cancers, sa physiopathologie et les traitements anticancéreux disponibles. Puis on a exploré le cancer pulmonaire qui figure parmi les cancers les plus coïncidé mondialement et en Algérie.

Dans le second chapitre on a présenté le produit naturel anticancéreux "PMF", qui d'après des études, il a prouvé sa capacité d'inhiber de manière significative et sélective la prolifération des cellules cancéreuses, cela est rendu possible grâce à sa richesse en nombreuses substances organiques et inorganiques tels que l'oxalate de calcium, les cristaux de cystéine, la tyrosine, les cristaux d'acide urique, l'urate d'ammonium, le phosphate, le cuivre et le zinc... dont chacun possède un rôle dans la lutte contre les cellules cancéreuses.

Dans l'étude expérimentale envisagée dans ce travail, et selon les études similaires réalisées, tous ont rapporté que le PMF guérit la carcinogenèse pulmonaire induite par B (a) P chez les souris albinos suisses. Cette inhibition tumorale pourrait être obtenue par plusieurs voies, y compris la réduction du stress oxydatif, la modulation des marqueurs inflammatoires et apoptotiques. Une évaluation plus approfondie du PMF est nécessaire afin qu'il puisse être exploré en tant que nouvel agent chimiothérapeutique (complément alimentaire) et être utilisé dans les futurs essais cliniques.

Aussi des recherches récentes suggèrent son efficacité contre d'autres maladies autres que le cancer, comme le diabète, le psoriasis, des maladies virales (syndrome respiratoire du moyen orient SARS-COV 1).

Cela ne réduit pas l'importance de la prévention, qui selon des scientifiques de Harvard School of public Health estiment que 75% des décès par cancer peuvent être évités en améliorant notre hygiène de vie, et minimisant nos expositions au radiations et produits cancérigènes.

Ce travail mérite une poursuite par la réalisation d'une étude expérimentale complète et par l'exploration des différents tissus, surtout les poumons, pour mieux comprendre le pouvoir protecteur du PMF contre le développement des cellules cancéreuses.

Références
Bibliographiques

Références Bibliographiques:

Ali A. , Khorshid F. , Abu-araki H. , and Osman A.M. . (2011), Tumor lung cancer model for assessing antineoplastic effect of PMF in rodents, Academic Journals Inc, Vol 6, pp 1214-1221

Alhaider A.A., El Gendy M.A., Korashy H.M. and El-Kadi A.O. (2011), Camel urine inhibits the cytochrome P450 1a1 gene expression through an AhR-dependent mechanism in Hepa 1c1c7 cell line, Journal of Ethnopharmacology, Vol 133, pp 184-190

Amokrane I. (2018), Cancer, <https://www.liberte-algerie.com/actualite/plus-de-29000-deces-en-algerie-en-2018-300373> (consulté le : 24 aout 2020)

Anisimov V.N., Ukraintseva S.V. and Yashin A.I. (2005), Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? Nature Reviews Cancer, Vol 5, pp 807- 819

Anonyme. 2018, Cancer, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (consulté le : 24 aout 2020)

Anonyme. 2019, L'angiogenèse des tumeurs cérébrales malignes, <http://gfme.free.fr/connaissances/angiogenese.html> (consulté le 26 juillet 2020)

Anonyme. 2020, PubChem Compound Summary for CID 2336, Benzo[a]pyrene, National Center for Biotechnology Information, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzo_a_pyrene (consulté le: 22 mai 2020)

Baba A.I. and Cătoi C. (2007), Tumor Cell Morphology, in: Comparative Oncology, House of the Romanian Academy

Baba A.I. and Cătoi C. (2007), Carcinogenesis, in: Comparative Oncology, House of the Romanian Academy

Bajaj A., Oscar R.M., Kim I.B., Ronnie L. P., D. Joseph J., Bunz U.H. F., and Rotello V.M., (2009), Detection and differentiation of normal, cancerous, and metastatic cells using nanoparticle-polymer sensor arrays, PNAS Journal, Vol 106, pp 10912–10916

Beir V. (1990), Mechanisms of Radiation-Induced Cancer, in: Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, The National Academies Press

Bousquet E., (2010) Rôle de la GTPase RhoB dans l'oncogénèse pulmonaire. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 170 p

Chaplain M.A. and Sleeman B.D. (1993), Modelling the growth of solid tumors and incorporating a method for their classification using nonlinear elasticity theory, Journal of mathematical biology, Vol 31, pp 431-473

Cook J.W., Hieger I., Kennaway E.L. and Mayneord W.V., (1932), The production of cancer by pure hydrocarbons, the Royal Society of London, Vol 111, pp 950-1193

Crowell S.R., Drury S.H., Williams D.E. and Corley R.A. (2014), In vitro metabolism of benzo[a]pyrene and dibenzo[def,p]chrysene in rodent and human hepatic microsomes, *Toxicology Letters*, Vol 228, pp 48-55

Dela C.S.C., Tanoue L.T., and Matthay R.A., (2011), Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention', *Clinics in Chest Medicine Journal*, Vol 32

Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.H., Salhab H.A. and Fares Y., (2020), Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited, *Signal Transduct Targeted Therapy Journal*, Vol 5.

Gehan A.R.A., Khorshid F.A, Khedr A., El-Hamidy S.M and Numan A.S., (2015), The effect of PMF camel urine nanoparticles on A549 cells: the mechanism of action and drug delivery, *Life Science Journal*, Vol 12, pp 63-75

Hammerschmidt S. and Wirtz H., (2009), Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment, *Dtsch Arztebl Int*, Vol 106, pp 809-820

Hanahan D. and Weinberg R.A., (2011), Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *A Cell Press Journal*, Vol 144, pp 646-674

Jiang H., Gelhaus S.L., Mangal D., Harvey R.G. and Blair I.A., (2007), Metabolism of benzo[a]pyrene in human bronchoalveolar H358 cells using liquid chromatography-mass spectrometry, *Chemical Research in Toxicology*, Vol 20, pp 1331-1341

Katsusaburo Y. and Koichi I.,(1977), Experimental study of the pathogenesis of carcinoma, *American Cancer Society Journals*, Vol 27, pp 174-181

Kemp C.J., (2015), Animal models of chemical carcinogenesis: driving breakthroughs in cancer research for 100 years, *Cold Spring Harbor protocols*, pp 865-874

Khorshid F.A, Gehan. A. R, El-Hamidy S.M., Gehan. S.A., Alotaib N.A.I. and Kumosani T.A., (2011), PMF Cesium and Rubidium nanoparticles induce apoptosis in A549 cells, *Life Science Journal*, 8(3), pp 534-542

Khorshid F.A., (2009), Separation and formulation of bioactive fraction and subfraction from camel urine work as anticancer agent (US 20090297622A1), <https://patents.google.com/patent/US20090297622A1/en>

Magesh V., DurgaBhavani K., Senthilnathan P., Rajendran P. and Sakthisekaran D., (2009), In vivo protective effect of crocetin on benzo(a)pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice, *phytotherapy research*, Vol 23, 533-539

Malhotra A., Nair P. and Dhawan D.K., (2014), Study to Evaluate Molecular Mechanics Behind Synergistic Chemo-Preventive Effects of Curcumin and Resveratrol during Lung Carcinogenesis, *PLoS One Journal*, Vol 9

Molina R., Auge J.M., Filella X., Vinolas N. , Alicarte J., Domingo J.M. and Ballesta A.M., (2005), Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer, *Anticancer Research Journal*, Vol 25, pp 1773-1778

Monier R., (2000), Aspects fondamentaux : mécanismes de cancérogenèse et relation dose-effet, Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, Vol 323, pp 603-610

Pelengaris S., Khan M., Steward W., Blasco M., Yee C., Shima D., Streuli C., Norbert C.J. W., Rudd N., Ruhrberg C., Thomas A., Waterhouse E. and Roussel M., (2006), *The Molecular biology of Cancer*, édition: Blackwell, 553 p

Petrović M., Bukumirić Z., Zdravković V., Mitrović S., Atkinson H.D. and Jurisic V., (2013), The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer, *Medical Oncology Journal*, Vol 31, pp 7

Prabhakar B., Shende P. and Augustine S., (2018), Current trends and emerging diagnostic techniques for lung cancer, *Biomedicine and Pharmacotherapy Journal*, Vol 106, pp 1586-1599

Rai K.R. and Keating M.J. (2003), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12735/> (consulté le : 14 Mai 2020)

Rurańska B., Stawicka M. and Godlewski D.,(1997), The role of p53 gene in lung cancer with special emphasis on hereditary types, *Reports of Practical Oncology Journal*, Vol 2, pp 56

Siddiqui F. and Siddiqui A.H. (2020), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (consulté le : 25 Juin 2020)

Supratim C., Arvidson K. and Chanderbhan R.,(2012), *Carcinogenesis: Mechanisms and Models*, in: *Veterinary Toxicology*, pp 406-425

Vaporciyan A.A., Kies M.S., Stevens C.W., Komaki R. and Roth J.A. (2003), *Molecular pathogenesis*, in: *Holland-Frei Cancer Medicine*, Bc Decker Inc.

Wayne W., (2016), *Characteristics of Cancer Cells*, https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/PH709_Cancer/PH709_Cancer7.html (consulté le: 15 juin 2020)

Weinberg R.A., (2006), *The biology of cancer*, 2èmeEd, garland science, 963 p

Weinstein B., (1987), Growth factors oncogenes and multistage carcinogenesis, *Journal of Cellular Biochemistry*, Vol 33, pp 213-224.