



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Abbas Laghrou_Khenchela
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie moléculaire et cellulaire

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention d'un Master Académique

En Biochimie appliquée

Titre

Effet des Béta-bloquants sur le Cancer du Poumon. Etude Meta-analyse

Présenté par

- *Salem Roufaïda*
- *Mechri Ferial*
- *Lallouchi Bouthaina*

Devant le Jury

Président : Dr Halassi Ismahan	MCA	Université de Khenchela
Encadreur : Dr Yahia Massinissa	MCA	Université de Khenchela
Examineur : Dr Ferroudj Sana	MCA	Université de Khenchela

Année Universitaire

2021/2022

Remercîments

Ce sont quelques mots de reconnaissance que nous devons aux personnes qui nous ont permis la réalisation de ce mémoire de fin d'étude et de graduation en Biologie.

A notre encadreur de mémoire :

Docteur Massinissa Yahia

Nous avons eu l'honneur de travailler avec vous et d'apprécier vos compétences, vos valeurs et votre sérieux.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines et nous tenons à vous remercier de nous avoir guidées tout au long de la réalisation de ce travail et d'avoir manifesté tant d'intérêt pour qu'il aboutisse.

Aux membres de jury

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce mémoire, Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Un grand merci Au Professeur Fillali médecin oncologue au niveau du CHU Constantine pour votre gentillesse et votre accueil et votre aide.

Au docteur Bennacer Meriem oncologue radiothérapeute CHU Constantine pour votre soutien.

Au Docteur Lebaal oncologue au niveau du service anti-cancéreux Batna pour votre gentillesse et de nous avoir rendu service.

Au Docteur Kabouche Amina généraliste à l'hôpital Ahmed Ben Bella kenchela.

A tous ceux qui nous ont aidés au niveau du service oncologie CHU Constantine et Batna pour leurs collaborations et leurs participations dans la collecte des informations.

Nous remercions également tous nos enseignants et toute l'équipe pédagogique du département de Biologie.

Enfin nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin pour la réalisation de notre travail.

Dédicace

Avant tout, je remercie le dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail, que je dédie :

❖ *A ceux que j'aime jusqu'à frontière de l'imagination :
Mes parents, sans eux je n'aurai pas abouti à ce stade d'étude, que dieu
m'aide à les honorer, les servir et les combler.*

❖ *À ceux que j'aime et que j'adore :
Mon frère, Mes tantes, cousines et cousins.*

❖ *Tous mes amis qui ont toujours été présents et qui n'ont ménagé aucun effort
pour me bénéficier avec leur aide et leur suggestion.*

❖ *Aux camarades de promotion spécialement pour : Ferial, Bouthaina,
Nadhir, Nazim et Ahmed. Les meilleurs moments de ma vie, c'est avec vous
que je les ai passés. Je ne vous oublierai jamais.*

❖ *A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce
mémoire.*

❖ *Enfin, à tous ceux qui m'aiment.*

❖ *A vous....*

....Salem Roufaïda

*A mon Papa Docteur Mechri Ali qui m'a guidé vers le chemin que je mène
A celui qui aurait partagé avec moi cette joie et aurait fait de ma réussite la sienne.
Ma reconnaissance affectueuse pour tous ses sacrifices consentis à ma formation. Allah yechfih*

A ma Maman qui s'est imposée tant de sacrifices m'ayant permis d'accéder à cet honneur ,tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Merci à vous deux pour tout le soutien apporté lors de toutes mes années d'études et tout l'amour qui m'ont permis d'être là aujourd'hui. Je suis fier de vous et je vous serai toujours reconnaissant.

A mes chers frères

Amine Sabri et Oussama qui m'ont toujours porté les plus grands intérêts et qui resteront pour moi des modèles de compréhension.

A mes belles-sœurs.

A ma princesse Lycia et mes deux neveux Amir et Racim.

A mes tatas et mes tontons.

A mes cousines et cousins.

A ma grand-mère qui éprouve tant de bonheur pour ma réussite.

A mon trinômes Roufaida et Bouthaina.

A toute ma promotion.

....Mechri Ferial

A mes très chers parents

Aucun dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer leurs Pour votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donner de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie

Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance ,le respect, l'estime et le merci valeur, la gratitude et l'amour que je vous porte :

Merci d'être mes parents.

A mes frères :Malek , Houssam et Badrou dieu vous donne la santé ,le bonheur et la réussite

A mon unique sœurs : Karima tu es le fruit de la famille , je t'aime d'un amour infini ,t'avoir dans ma vie est une chance indescriptible

A mes nièces : Dorssaf , Jana et Jouri

A mon trinôme Ferial et Roufaida

A tous mes amis j'aime spécialement pour : Dounia ,Amira , Youssra

Nadhir ,Nazim ,Mohamed et Ahmed

.....Lallouchi Bouthaina

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est une pathologie fréquente liée majoritairement à des facteurs environnementaux mais également génétiques. Cette dernière reste encore incurable, ce travail à chercher à montrer l'efficacité des bêtabloquants seul ou en association chez les patients atteints du cancer broncho-pulmonaire, à fin d'atteindre cet objectif nous avons réalisé une méta-analyse qui est une démarche scientifique à part entière. Elle nécessite une bonne connaissance dans le domaine étudié, nos études ont été sélectionnés à partir des bases de données PubMed Science directe et Google scholar entre décembre 2021 et fin mai 2022 d'une totalités de 11 articles de 32459 patients pour effectuer cette étude statistique on a utilisé le logiciel Revman 5.4 avec les deux modèles fixe et aléatoire, nos résultats statistiques montrent que les bêtabloquants ont un effet significatif sur le cancer du poumon avec un $RR= 0.65$ $IC=(0.37 - 1.11)$ en modèle aléatoire et proche de celui calculer avec le modèle fixe ($RR= 0.75$ $IC=(0.72-0.78)$) pareil les sous groupes montrent un effet significatifs similaires au groupe globale. Les résultats obtenus mettent en lumière que les bêtabloquants ont une efficacité anti-cancéreuse cependant l'influence potentiel de l'utilisation de bêtabloquants sur la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon reste indéterminée

Mots clés :

Cancer du poumon, adénocarcinome, bêtabloquants, méta-analyse

Abstract

Broncho-pulmonary cancer is a common pathology mainly related to environmental factors but also genetic. The latter is still incurable, this work to try to show the effectiveness of beta-blockers alone or in combination in patients with broncho-pulmonary cancer, in order to achieve this goal we have achieved a meta-analysis, which is a scientific approach in its own right. It requires a good knowledge in the field studied our studies were selected from the PubMed Direct Science and Google Scholar databases between December 2021 and the end of May 2022 of a totality of 11 articles of 32,459 patients to perform this statistical study we used the Revman 5.4 software with both fixed and random models, our statistical results show that beta-blockers have a significant effect on lung cancer with a $RR= 0.65$ $IC=(0.37 - 1.11)$ in a random model and close to that calculated with the fixed model ($RR= 0.75$ $IC=(0.72-0.78)$) similar sub-groups show a significant effect similar to the global group. The results show that beta-blockers have anti-cancer efficacy, but the potential influence of the use of beta-blockers on overall survival in lung cancer patients remains undetermined.

Keywords:

Lung cancer, adenocarcinoma, beta-blockers, meta-analysis

ملخص :

سرطان القصبات الرئوية هو مرض شائع مرتبط بشكل أساسي بالعوامل البيئية ولكنه وراثي أيضًا. هذا الأخير لا يزال غير قابل للشفاء، وهذا العمل لمحاولة إظهار فعالية حاصرات بيتا وحدها أو مجتمعة في المرضى الذين يعانون من سرطان القصبات الرئوية، من أجل تحقيق هذا الهدف، حققنا تحليلًا تلويًا، وهو نهج علمي في حد ذاته. يتطلب الأمر معرفة جيدة في بين *Google Scholar* و *PubMed Direct Science* المجال الذي تمت دراسته تم اختيار دراساتنا من قواعد بيانات ديسمبر 2021 ونهاية مايو 2022 من إجمالي 11 مقالة من 32,459 مريضًا لإجراء هذه الدراسة الإحصائية، استخدمنا نماذج ثابتة وعشوائية، تظهر نتائجنا الإحصائية أن حاصرات بيتا لها تأثير كبير على سرطان *Reyman 5.4* برنامج $(RR = 0.65 IC = (0.37 - 1.11))$ في نموذج عشوائي وقريب من ذلك المحسوب بالنموذج الثابت $(RR = 0.75 IC = (0.72-0.78))$ تظهر المجموعات الفرعية المماثلة تأثيرًا كبيرًا مشابهًا للمجموعة العالمية. تظهر النتائج أن حاصرات بيتا لها فعالية مضادة للسرطان، لكن التأثير المحتمل لاستخدام حاصرات بيتا على البقاء على قيد الحياة بشكل عام في مرضى سرطان الرئة لا يزال غير محدد

الكلمات الرئيسية

سرطان الرئة، سرطان الغدة، حاصرات بيتا، التحليل التلوي

Liste des Figures

Figure 1-1 Poumons, face externe ou costale.....	7
Figure 1-2 Poumons, face interne ou médiastinale.	8
Figure 1-3 Récepteurs HER	11
Figure 1-4 Principales voies de signalisations activées par l'EGFR.....	12
Figure 1-5 Principales mutations du domaine tyrosine-kinase du gène EGFR.....	12
Figure 1-6 Profil des mécanismes de résistance acquise aux Inhibiteurs de tyrosine-kinase EGFR	13
Figure 1-7 Principaux facteurs de risque selon INC	22
Figure 1-8 Patient dont les veines du cou sont distendues et qui suggère une obstruction de la veine cave supérieure associée à une tumeur centrale ou à des ganglions lymphatiques médiastinaux hypertrophiés.....	25
Figure 1-9 Tumeur apicale droite observée sur une radiographie thoracique (CXR) chez un patient souffrant de toux et de douleurs à l'épaule droite	26
Figure 1-10 Radiographie thoracique (CXR) chez un patient présentant une toux et une perte de poids, montrant un gros épanchement pleural du côté gauche, empêchant la visualisation du carcinome sous-jacent	26
Figure 1-11 Tomodensitométrie (TDM) confirmant qu'une masse observée à la radiographie thoracique (CXR) est maligne en montrant une invasion de la paroi thoracique postérieure.....	28
Figure 1-12 (a) et (b) Métastases hépatiques multiples et métastases cérébrales observées lors d'une tomodensitométrie (TDM) chez un patient dont la masse a été observée à la radiographie thoracique (CXR) et TDM. La présence des métastases permet un diagnostic CT	28
Figure 1-13 Une masse observée lors d'une tomodensitométrie (TDM) est associée à un nœud paratrachéal droit. Une médiastinopathie serait nécessaire pour confirmer que le nœud a été agrandi après une atteinte métastatique.....	28
Figure 1-14 Bronchoscopie Biopsie réussie d'une masse du lobe supérieur gauche à l'aide d'une tomodensitométrie (TDM).	29
Figure 1-17 Imagerie coronale par résonance magnétique (IRM) pondérée en T1 montrant une invasion de la plèvre apicale gauche et une atteinte du plexus brachial par un carcinome apical.	31
Figure 1-18 Impact du traitement du cancer du poumon à petites cellules (SCLC) sur la survie.	32
Figure 1-19 Obstruction de la veine cavale supérieure due au cancer du poumon à petites cellules (SCLC)	32
Figure 1-20 Radiographie pulmonaire (CXR) démontrant la réponse du cancer du poumon à petites cellules (SCLC) à un cycle de chimiothérapie combinée. (a) 15 mai. (b) 9 juin.....	33

Figure 1-21 Un patient recevant une chimiothérapie pour un cancer du poumon à petites cellules (SCLC).	34
Figure 2-1 Actions de propranolol et d'autres β -bloquants.....	45
Figure 2-2 Synthèse du Propranolol.....	47
Figure 2-3 Synthèse d'Acébutalo.....	48
Figure 2-4 Synthèse d'Aténolol.....	49
Figure 2-5 Synthèse du Métoprolol.....	50
Figure 2-6 Synthèse du Labétolol.....	51
Figure 2-7 Synthésse Carvédilol.....	52
Figure 3-1 Schéma présentatif des critères inclus et exclus dans la méta- analyse.	60
Figure 3-2 Images représentatives du logiciel Revman 5.4.1.	62
Figure 4-1 Forest plot en modèle aléatoire globale.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-2 Forest plot en modèle fixe globale	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-3 Forest plot aléatoire obtenu des patients diabétiques	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-4 Forest plot fixe obtenu des patients diabétiques.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-5 Forest plot aléatoire obtenu des patients hyper-tendus.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-6 Forest plot fixe obtenu des patients hyper-tendus	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-7 Forest plot aléatoire obtenu des patients hommes et femmes	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-8 Forest plot fixe obtenu des patients hommes et femmes ...	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-9 Forest plot aléatoire obtenu des patients sous aspirine	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-10 Forest plot fixe obtenu des patients sous aspirine	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-11 Forest plot aléatoire obtenu des patients sous statine	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4-12 Forest plot fixe obtenu des patients sous statine	Erreur ! Signet non défini.

Liste des tableaux

Tableau 1-1 Détermination du stade	19
Tableau 1-2 Gamme de fréquence des symptômes initiaux et des signes du cancer	24
Tableau 2-1 : Propriété des BétaBloquants.....	42
Tableau 2-2 BétaBloquants cardiosélectifs.....	53
Tableau 2-3 BétaBloquants non cardiosélectifs sans ASI.	54
Tableau 2-4 BétaBloquants non cardiosélectifs avec ASI.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2-5 BétaBloquants injectables. (réserver à l'usage hospitalier).....	54
Tableau 2-6 les effets indésirables des bêtabloquants.....	56
Tableau 3-1 Patients atteints du cancer du poumon service anti-cancéreux Batna.....	65
Tableau 3-2 Patients atteints du cancer du poumon service anti-cancéreux CHU Constantine.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 3-3 Patients atteints d'un cancer du poumon service chimiothérapie Hôpital Ahmed Ben Bela.....	Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

HTA : Hypertension Artérielle.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque.

ADRB : B adrenergic receptor

SNC : Système nerveux centrale.

HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor.

EML4: echinoderm microtubule associated protein-like 4.

GTP: Guanosine triphosphate.

ATP: Adenosine triphosphate.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

ALK: Activin Receptor-Like Kinase.

AcSe : Accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes.

PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase.

CPNPC : Cancer du poumon non à petite cellule.

SCLC: small cell lung cancer

HR: Hazard ration.

IARC : International Agency for Research on Cancer.

ICARE : International Cancer Alliance for Research and Education Medical.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

HPV: Human papillomavirus.

JC : John Cunningham virus.

CMV : Cytomegalovirus.

EBV : Epstein-barr virus.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

CXR : Chest x-ray.

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique.

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

TDM : Tomodensitométrie.

TBNA : Biopsie par aspiration transbronchique.

EBUS : L'échographie endobronchique.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

ICP : Irradiation crânienne prophylactique.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

IrRC : Immune-related response criteria.

MAPK: Mitogen-activated protein kinase.

CT : Computed tomography.

Table des matières

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I Cancer broncho-pulmonaire	4
1.1 Rappel anatomique des poumons	5
1.1.1 Configuration extérieure et rapports.	6
1.1.2 Lobes des poumons et scissures interlobaires.	7
1.2 Tumeur broncho-pulmonaire	8
1.2.1 Types histologiques.....	9
1.2.1.1 Le cancer « non à petite cellule ».....	9
1.2.1.2 Le cancer « à petites cellule »	9
1.2.2 Biologie moléculaire	9
1.2.2.1 EGFR.....	10
1.2.2.2 KRAS	13
1.2.2.3 ALK (Activin Receptor-Like Kinase).....	14
1.2.2.4 BRAF	14
1.2.2.5 Autres mutations oncogènes.....	15
1.2.3 Classification des Tumeurs broncho-pulmonaires	15
1.2.4 Les facteurs de risque	19
1.2.4.1 Environnement	19
1.2.4.2 Génétique	20
1.2.4.3 Expositions professionnelles et domestiques	20
1.2.4.4 Autres facteurs de risques	21
1.2.5 Diagnostic.....	22
1.2.5.1 Examen clinique.....	24
1.2.5.2 Techniques d'imagerie.....	25
1.2.5.2.1 Radiographie du thorax	25

1.2.5.2.2	Tomodensitométrie.....	26
1.2.5.2.3	Biopsie à l'aiguille guidée par tomodensitométrie	27
1.2.5.2.4	Bronchoscopie.....	29
1.2.5.2.5	Imagerie par résonance magnétique.....	31
1.2.6	Traitement	32
1.2.6.1	La chirurgie	33
1.2.6.2	Traitement par chimiothérapie	33
1.2.6.3	La radiothérapie.....	34
1.2.6.4	Thérapies ciblées	35
CHAPITRE II	LES BETABLOQUANTS.....	37
2.1	Structures et propriétés physico-chimiques des bêtabloquants	39
2.2	Propriétés pharmacologiques générales.....	39
2.3	Classification des bêtabloquants.....	43
2.4	Mode d'action des bêtabloquants	43
2.4.1	Propranolol : un antagoniste β non sélectif.....	44
2.4.1.1	Action cardiovasculaire.....	44
2.4.1.2	Vasoconstriction périphérique.....	45
2.4.1.3	Bronchoconstriction	45
2.4.2	Acebutolol, aténolol, metoprolol : antagonistes sélectifs β_1	46
2.4.3	Labetalol et carvedilol : antagonistes des récepteurs α et β	46
2.5	Synthèse des bêta-bloquants.....	47
2.5.1	Propranolol (DIDERAL®).....	47
2.5.2	Acebutalol (SECTRAL®)	48
2.5.3	Atenolol (ATENOR®).....	48
2.5.4	Metoprolol (LOPRESSOR®)	49
2.5.5	Labetolol (TRANDATE®)	51
2.5.6	Carvedilol (DILACARD®).....	51
2.6	Posologie	52
2.7	Indications – Conduite de traitement.....	54
2.7.1	Indications	54
2.7.1.1	Bêtabloquants par voie orale.....	54

2.7.1.2	Bétabloquants par voie injectable	55
2.7.2	Traitement.	55
2.7.2.1	Hypertension artérielle	55
2.7.2.2	Coronaropathies	56
2.7.2.2.1	Angor.....	56
2.7.2.2.2	Infarctus du myocarde.....	57
2.8	Effets indésirables.....	57
2.9	Contre- indications des bétabloquants	57
CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES MÉTA-ANALYSES.....		58
3.1	Critères de jugement.....	61
3.2	Extraction des données	61
3.2.1	Données binaires.....	61
3.2.2	Données continues.....	61
3.3	Etudes statistiques.....	61
3.3.1	Logiciel utilisé.....	61
3.3.2	Critères de jugement, types de données utilisées et calculées.....	62
3.3.2.1	Données binaires	62
3.4	Enquête épidémiologique.....	63
CHAPITRE IV : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....		68
4.1	Effet des bêtabloquants sur le cancer du poumon	69
4.1.1	Méta-analyse globale avec et sans bêtabloquants	69
4.2	Effet des bêtabloquants sur le cancer du poumon (méta analyse en sous-groupe).....	71
4.2.1	Patients diabétiques avec et sans atémolol	71
4.2.2	Patients hyper-tendus avec et sans propranolol.....	72
4.2.3	Hommes et femmes avec et sans isoprolol.....	74
4.2.4	Patients sous aspirine avec et sans labétolol	75
4.2.5	Patients sous statine avec et sans sotalol.....	76
Conclusion.....		78
REFERENCES.....		80
Annexe I.....		87
Annexe II.....		92

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est une maladie caractérisée par une croissance incontrôlée des cellules dans les tissus du poumon. Si elle n'est pas traitée, cette croissance peut se propager au-delà du poumon dans un processus appelé métastase dans les tissus voisins et, éventuellement, dans d'autres parties du corps.

Avec plus de 4.774 cas par an, le cancer du poumon est le 3ème plus fréquent en Algérie et le plus fréquent chez les hommes. Le cancer du poumon est de mauvais pronostic et reste la première cause de décès par cancer en Algérie avec 4 333 décès en 2020. Le tabagisme est le principal facteur de risque de cancer du poumon, responsable de 9 cancers sur 10 chez les hommes (87%) et de 7 cancers sur 10 chez les femmes (70%) (**Fatma Hadjoukari ; 2012**)

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif. L'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, qui représentent environ 15 % des cas, est souvent attribuée à une combinaison de facteurs génétiques, au radon dans l'air, à l'amiante, et à la pollution de l'air (**Chater Asma ; 2014**).

Sur le plan histologique, on distingue 2 types principaux : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), 15% des cas et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), plus de 80% des cas. Les CBPC sont chimiosensibles et relèvent rarement d'un traitement chirurgical. Les CBNPC se traitent en fonction du degré d'extension, par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie (**Marie-Pierre Wissler ; 2012**).

Ainsi que les bêtabloquants qui sont utilisés chez les cardiopathies ce sont des médicaments antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ; ils sont dits inhibiteurs compétitifs des catécholamines au niveau de ses récepteurs, en particulier du cœur des vaisseaux et des bronches, les récepteurs bêta-1 sont localisés au niveau cardiaque alors que les récepteurs bêta-2 sont au niveau bronchique et vasculaire, par cette action ils associent :

- Une action bradycardisante (diminution de la fréquence cardiaque),
- Une action inotrope négative (diminution de la force de contraction des fibres myocardiques),
- Un ralentissement de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire.

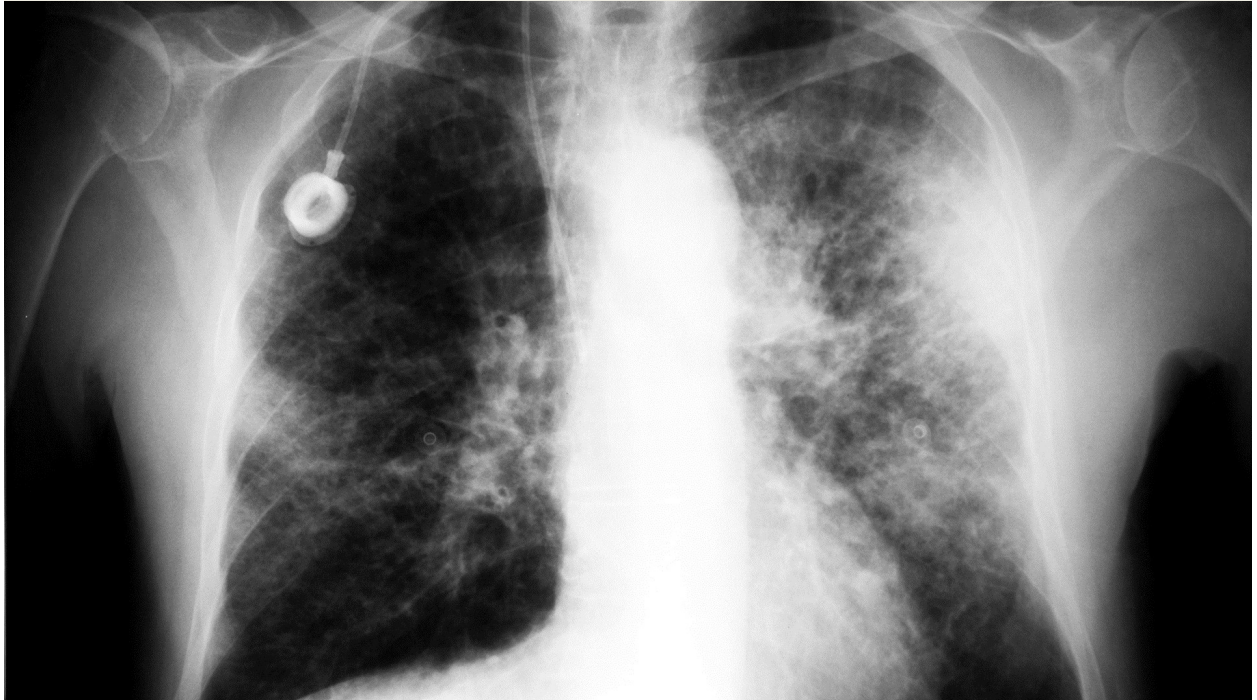
Les bêtabloquants sont indiqués dans l'hypertension artérielle, l'angor, la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, les troubles de rythmes, et certains d'entre eux dans l'insuffisance cardiaque (**Talbert *et al* ; 2013**).

INTRODUCTION

L'objectif de cette étude est d'indiquer la relation des bêtabloquants chez les patients atteints du cancer du poumon à travers une méta-analyse de full review sur les différentes parties qui englobe les différents modèles aléatoires et fixes par plusieurs paramètres de méta-analyse à travers une étude de sous-groupes lié à cet effet.

Notre document est divisé en deux grandes parties :

- La première qui consiste à faire une bibliographie générale sur le cancer du poumon et les bêtabloquants.
- La deuxième partie pratique qui comporte la méta-analyse accompagné d'une enquête épidémiologique régionale dans divers établissements de santé publique pour déterminer l'utilisation des bêtabloquants chez les patients atteints par le cancer du poumon.



CHAPITRE I

Cancer broncho- pulmonaire

1.1 Rappel anatomique des poumons

Les Poumons sont des organes de respiration où le sang veineux se transforme en sang artériel.

- **Situation** : Ils sont au nombre de deux, l'un à droite et le deuxième à gauche et séparent l'un de l'autre par le Médiastin.

Ils sont situés dans la cage thoracique reposent sur le diaphragme et sont entourés chacun par une membrane, la plèvre. Le poumon droit est formé de 3 lobes accolés et le gauche de 2 lobes. L'air pénètre par la trachée puis dans les branches, qui se divisent en bronches plus petites puis en bronchioles à leur extrémité se trouvent de très nombreux sacs microscopiques, les alvéoles ; c'est à travers la très fine paroi de celle-ci, tapissée d'un réseau de capillaires sanguins (**H. Rouvière ;1981**).

- **Le Volume** : Il y a peu d'organes qui présentent de nombreuses variations de volume. Ces différences dépendent surtout :

- De la capacité du thorax, car le volume des poumons est proportionnel à cette capacité ;
- De l'état d'inspiration ou d'expiration.

Le Poumon droit est toujours plus volumineux que le poumon gauche.

- **Le Poids** : Chez l'homme adulte le poids des deux poumons est de 1300 grammes en moyenne, 700 grammes pour le poumon droit et 600 grammes pour le poumon gauche. Chez la femme le poumon droit pèse environ 550 grammes en revanche le poumon gauche 450 grammes.

Le poumon qui a respiré est plus léger que l'eau ; le poumon qui n'a pas respiré est plus dense que l'eau (**ligue pulmonaire ;2022**).

- **La Capacité** : la capacité des poumons moyenne chez l'adulte est de : 3500 cm³ en inspiration normale, et de 5000 cm³ en inspiration forcée (**Faculté de médecine CHU de Constantine ; 2016**).

- **La couleur** : Le poumon est de couleur rosé chez l'enfant, il devient gris rosé chez l'adulte puis bleuâtre chez la personne âgée.

A mesure que le sujet avance en âge, il se forme à la surface des poumons des dépôts pigmentaires disposés sous forme de points, de taches et des lignes. Celle-ci dessinent de petites figures polygonales qui répondent aux limites des lobules pulmonaires superficiels (**Faculté de médecine CHU de Constantine ; 2016**).

- **Consistance élasticité** : le poumon est mou et se laisse déprimer par une faible pression. Si la compression est forte, il se produit un bruit crépitation causé par la rupture des vésicules (**Benjamin.M ; 2021**).

1.1.1 Configuration extérieure et rapports.

Chaque poumon présente une face externe convexe, une face interne à peu près plane, un sommet dirigé en haut, une base inférieure, et trois bords l'un antérieur, un autre postérieur, le troisième, inférieur. Chaque poumon est enveloppé par une séreuse, la plèvre et c'est par l'intermédiaire des plèvres que les poumons présentent avec une paroi thoracique et les organes d'un médiastin.

- **Face externe ou costale** : la face externe augmente graduellement de hauteur d'avant en arrière. Elle se moule sur la paroi latérale du thorax et porte des empreintes du côté.
- **Face interne ou médiastinale** : Le hile, c'est-à-dire la région de la face interne du poumon par laquelle le pédicule pulmonaire pénètre dans le parenchyme pulmonaire, est placé sur la face interne, près de son bord extérieure (**H. Rouvière ; 1981**).
- **Le sommet** : c'est cette partie du poumon qui fait saillie au-dessus de l'orifice supérieur du thorax. Il est limité en bas par une large dépression creusée par la première cote, inclinée comme elle en bas et en avant et dont la profondeur et la largeur augmentent d'arrière en avant. On peut distinguer au sommet du poumon deux faces l'une externe ou l'antéro-externe et l'autre interne.
 - **La Base** : la base des poumons, concave, se moule sur la convexité du diaphragme
 - **Les Bords** : le bord antérieur sépare en avant la face costale de la face médiastinale.

- Le bord postérieur sépare en arrière les faces costales et médiastinale.
- Le bord inférieur circonscrit la base du poumon (**H. Rouvière ; 1981**).

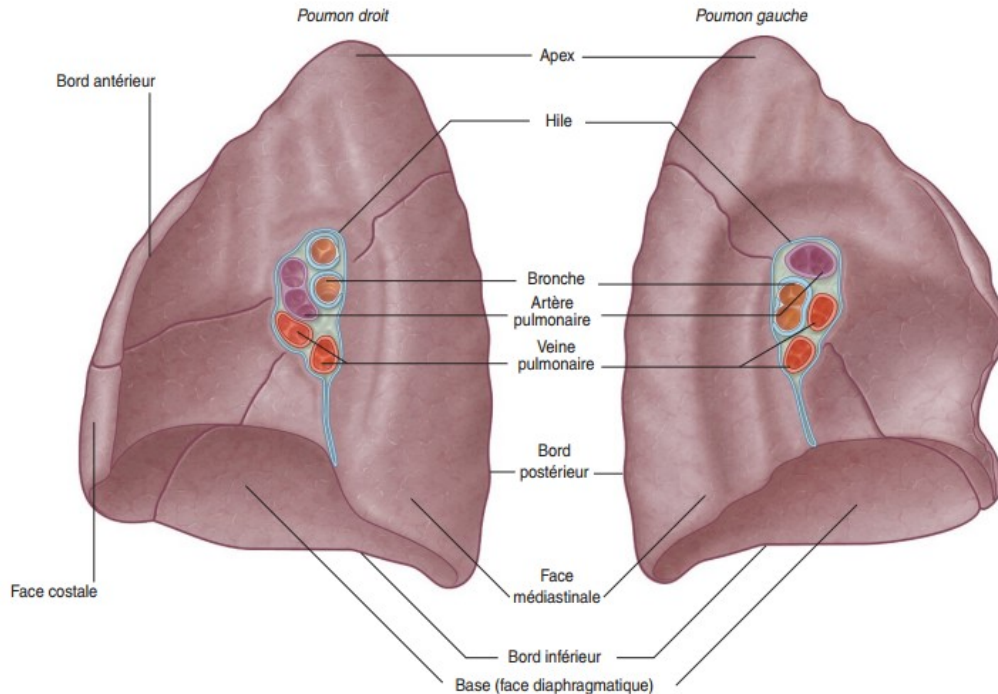


Figure 1.1. Poumons, face externe ou costale (Richard L.D ; 2015).

1.1.2 Lobes des poumons et scissures interlobaires.

Les poumons sont découpés en plusieurs parties ou lobes par des scissures appelés scissures interlobaires. Ces scissures sont particulièrement nettes à la face externe du poumon et s'enfoncent généralement jusqu'au voisinage du hile. On les trouve à la face interne, tantôt complètes jusqu'au hile, tantôt s'arrête à quelques distances de celui-ci.

Le poumon droit est divisé en trois lobes par deux scissures interlobulaires :

- Le lobe supérieur répond à la partie antérosupérieure du poumon droit.
- Le lobe moyen forme la partie antérieure et inférieure du poumon droit.
- Le lobe inférieur est situé en arrière et au-dessous de deux précédents.

Le poumon gauche est divisé en deux lobes l'un supérieur, l'autre inférieur par scissure interlobaire qui croise sa face externe de haut en bas et arrière en avant.

Le lobe supérieur gauche, beaucoup plus volumineux que le droit présente comme lui trois faces : interne, externe et inférieure (**Faculté de médecine CHU de Constantine ; 2016**).

- La conformation du lob inférieur gauche est identique à celle de son homologue droit. Parmi les lobes supplémentaires qu'on rencontre le plus souvent les plus importants sont le lobe intra-cardiaque (ou para-cardiaque) et le lobe accessoire de la veine azygos.

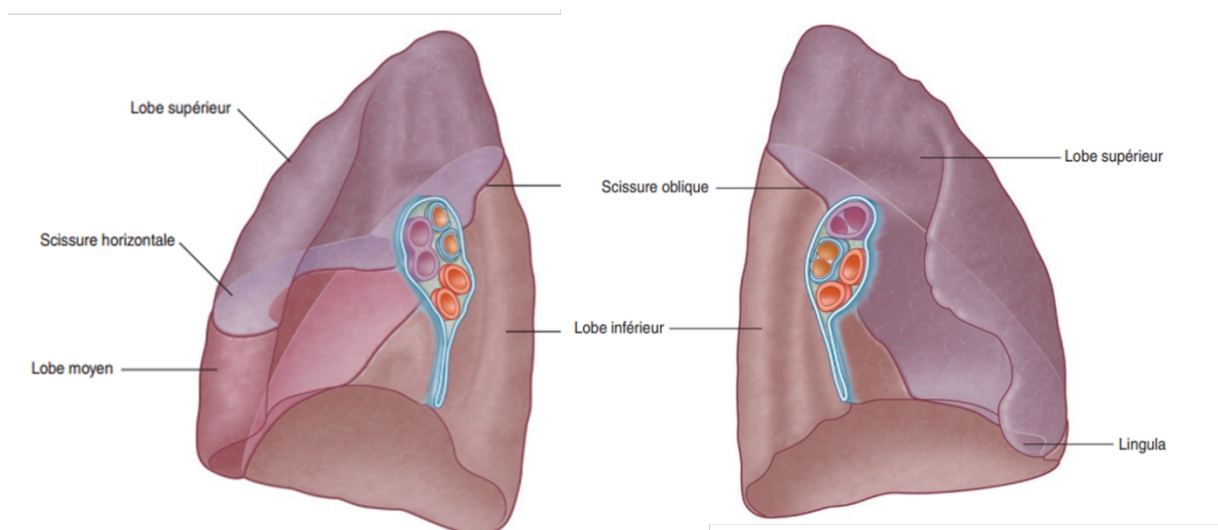


Figure 1.2. Poumons, face interne ou médiastinale (Richard L.D ; 2015).

1.2 Tumeur broncho-pulmonaire

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est défini comme une prolifération tumorale maligne dont le point de départ se situe au niveau des voies aériennes bronchiques (trachée, bronches et bronchioles) ou du parenchyme pulmonaire.

Il est représenté essentiellement par 2 groupes histologiques, les carcinomes bronchiques non à petites cellules – regroupant ; les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes – et les carcinomes bronchiques à petites cellules. D'autres types sont plus marginalement retrouvés comme les carcinomes à grandes cellules, les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes sarcomatoïdes, les sarcomes et les lymphomes primitifs pulmonaires (**F. Martin ; 2016**).

Le cancer secondaire est une métastase, qui a pour origine un cancer primitif. Celle-ci résulte de la diffusion de cellules cancéreuses dans l'organisme, par voie lymphatique ou sanguine. Un cancer secondaire correspond au développement d'une tumeur cancéreuse sur un tissu éloigné du cancer d'origine. Il arrive parfois que le cancer secondaire soit retrouvé avant le cancer primitif ou que le cancer primitif ne soit pas retrouvé (**F. Martin ; 2016**).

1.2.1 Types histologiques

On distingue 2 grands types histologiques :

1.2.1.1 Le cancer « non à petite cellule »

> 80% des cas, eux-mêmes séparés en :

- **Adénocarcinomes** (la majorité) : Les plus fréquents, le plus souvent localisés en périphérie du poumon. Leur diagnostic repose sur l'analyse morphologique (architecture glandulaire) souvent aidé de l'immunohistochimie (le plus souvent positifs pour un marquage par le Thyroid Transcription Factor-1 (TTF1)). Ils sont parfois associés à une addiction oncogénique.
- **Carcinomes épidermoïdes** de localisation proximale. Positifs pour un marquage par p40 en immunohistochimie (Roche ; 2020).
- **Carcinomes indifférenciés**

1.2.1.2 Le cancer « à petites cellule »

15% des cas.

Les carcinomes pulmonaires à petites cellules sont des cancers bronchiques qui apparaissent chez le fumeur, aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Ils sont le plus souvent de siège hilair ou médiastino-pulmonaire ; plus rarement, ils peuvent se présenter comme une tumeur périphérique, isolée (Chater Asma ; 2014).

1.2.2 Biologie moléculaire

Depuis plusieurs années, la découverte d'altérations moléculaires de l'ADN d'importance majeure dans le processus de cancérisation et le développement autonome de la cellule tumorale – appelées *oncogenic driver mutation* – a permis le développement de nouvelles thérapies, dites « ciblées », ayant modifié considérablement le pronostic des patients éligibles à ces traitements. En effet, on constate une dépendance forte de la tumeur vis-à-vis de certaines mutations, via l'activation de voies de signalisation, pour sa croissance et son développement. Ainsi, l'inhibition ciblée de ces voies de signalisations suractivées permet de bloquer la prolifération cellulaire voir même conduire à la mort de la cellule tumorale, c'est le concept d'addiction

oncogénique (**Weinstein IB ; 2002**). Malgré la multiplicité des mécanismes et des altérations de l'ADN aboutissant au processus de cancérisation d'une cellule (**Hanahan D ; 2000**) (**Hanahan D ; 2011**), l'inactivation d'un seul oncogène peut en inhiber la croissance. On comprend ainsi le potentiel thérapeutique d'une telle approche. Il ne faut pourtant pas oublier qu'une tumeur est un processus dynamique en constante évolution et la stratégie de ciblage moléculaire s'accompagne invariablement de l'apparition de mécanismes de résistance tumorale, notamment par l'apparition de nouvelles mutations. Ainsi, malgré la grande efficacité de ces traitements, la rechute est la règle.

Il existe un autre concept sur lequel s'appuie l'utilisation des thérapies ciblées, c'est celui de la létalité conditionnelle ou *synthetic lethality* dans lequel 2 oncogènes sont impliqués. L'inhibition de l'un ou de l'autre séparément n'a pas ou peu d'effet alors que l'inhibition simultanée des deux stoppe efficacement la croissance et la prolifération cellulaire (**Kaelin WG ; 2005**). Ce concept est par exemple à la base de la sélection des patients traités par Tyrosines Kinases anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

L'adénocarcinome bronchique est – avec le mélanome – le cancer solide dans lequel le plus de mutations accessibles à un traitement ciblé ont été identifiées. La recherche et l'identification de ces altérations par biologie moléculaire est donc essentielle dans la prise en charge de ces patients. Cela permet de donner le traitement le plus adapté à chacun en fonction du profil moléculaire de sa tumeur. On voit bien ici la tendance à la personnalisation de la prise en charge qui ne fera que s'accroître lors des prochaines années. Voici quelques mutations d'intérêt dans le cancer broncho-pulmonaire primitif (**F.Martin ; 2016**).

1.2.2.1 Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

Le récepteur du facteur de croissance épidermique est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase de la famille des récepteur HER, plus précisément il appartient au type HER1/Erb1. Les récepteurs HER sont caractérisés par leur structure en trois parties, un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire siège de l'activité tyrosine-kinase (**Figure1.3**).

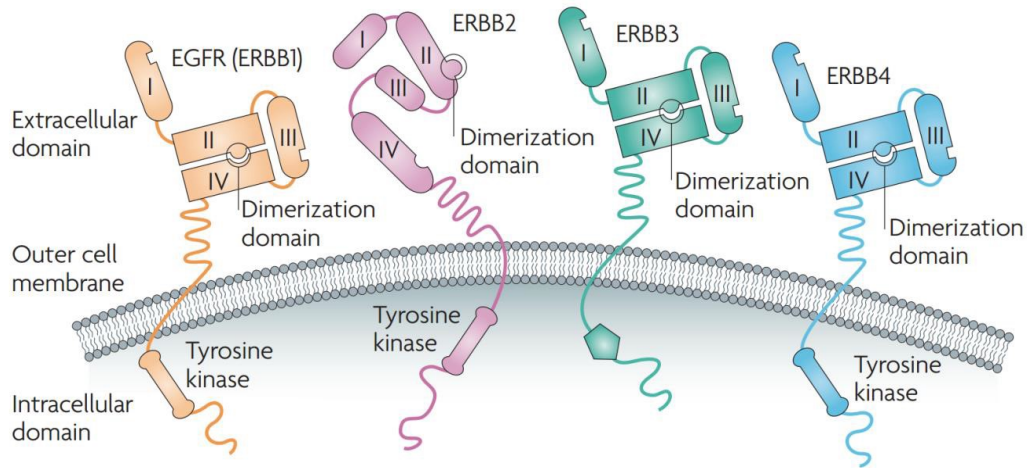


Figure 1.3. Récepteurs HER (Baselga .J et al ;2009).

La liaison d'un ligand au domaine extracellulaire entraîne un changement conformationnel permettant l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation du récepteur entraînant la phosphorylation de la tyrosine-kinase à l'origine de l'activation des voies de signalisations sous-jacentes fortement impliquées dans la survie, la résistance à l'apoptose, la différenciation, l'angiogenèse, la migration et la prolifération cellulaire (Figure 1.4) (Collin L'Hortet *et al* ; 2012).

Le gène de l'EGFR est situé au niveau du chromosome 7, il est surexprimé dans 40 à 80% des cancers bronchiques non à petites cellules. De nombreuses mutations de la région codant pour la tyrosine-kinase ont été identifiées, entraînant une activation constitutionnelle de la tyrosine-kinase intracellulaire et des voies de signalisations sous-jacentes indépendante de l'activation par des ligands. Ce mécanisme abouti à la survie et à la prolifération incontrôlée de la cellule devenue tumorale. Les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon 21 (mutations ponctuelles) et de l'exon 19 (délétions) (Figure I.5) (Thlessinger ; 2002).

Les thérapies ciblées anti-EGFR sont des inhibiteurs de tyrosine-kinase développées spécifiquement pour se fixer sur le site de fixation de l'ATP (Adénosine triphosphate) de la tyrosine-kinase intramembranaire et inhiber de manière compétitive son activation par phosphorylation.

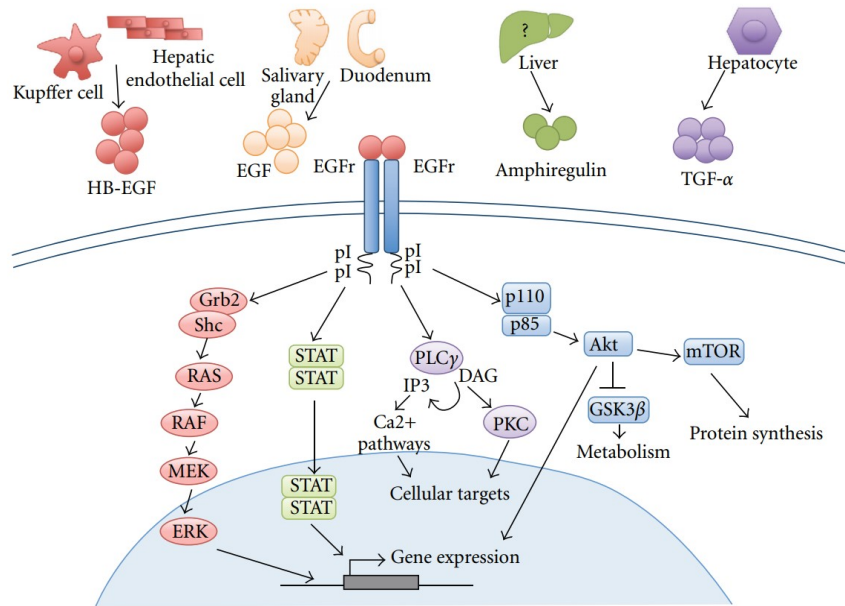


Figure 1.4. Principales voies de signalisations activées par l'EGFR (Collin de l'Hortet et al ;2012).

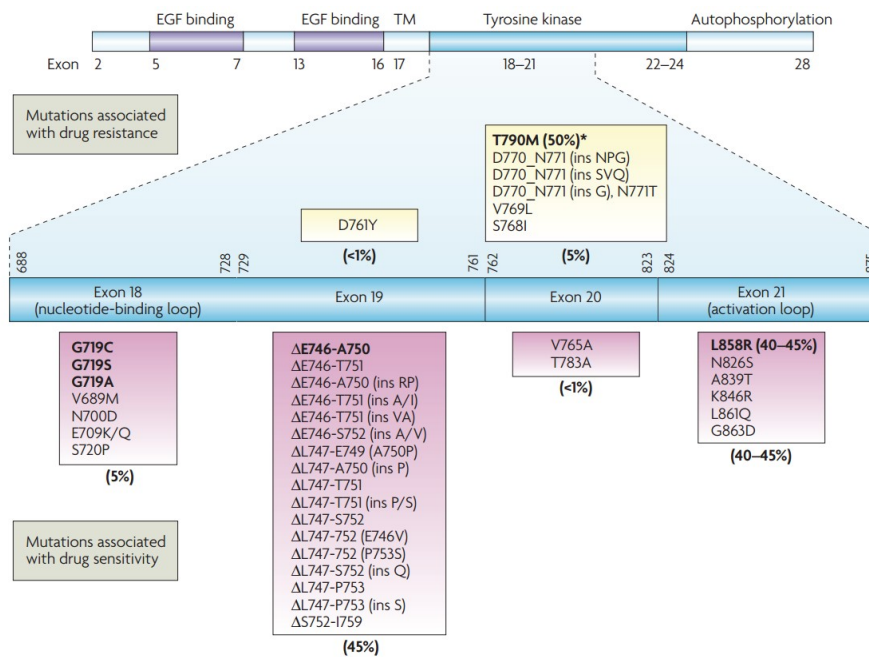


Figure 1.5. Principales mutations du domaine tyrosine-kinase du gène EGFR (Sharma SV et al ;2007).

Sous la pression thérapeutique des thérapies ciblées inhibitrices de la tyrosine-kinase de l'EGFR, des mécanismes d'échappement se mettent en place et aboutissent à la résistance au traitement se traduisant cliniquement par une progression de la maladie. Tous les mécanismes ne sont pas encore connus mais on retrouve aujourd'hui chez plus de la moitié des patients résistants au

traitement l'apparition d'une mutation au niveau de l'exon 20 : la mutation T790M (**He et al ; 2012**).

Il existe également des mutations au niveau du gène de HER 2 (principal dimère de l'EGFR), des amplifications de MET et des transformations en cancer bronchique à petites cellules. Dans 15 à 20% des cas, le mécanisme n'est pas encore clairement identifié (Figure I.6).

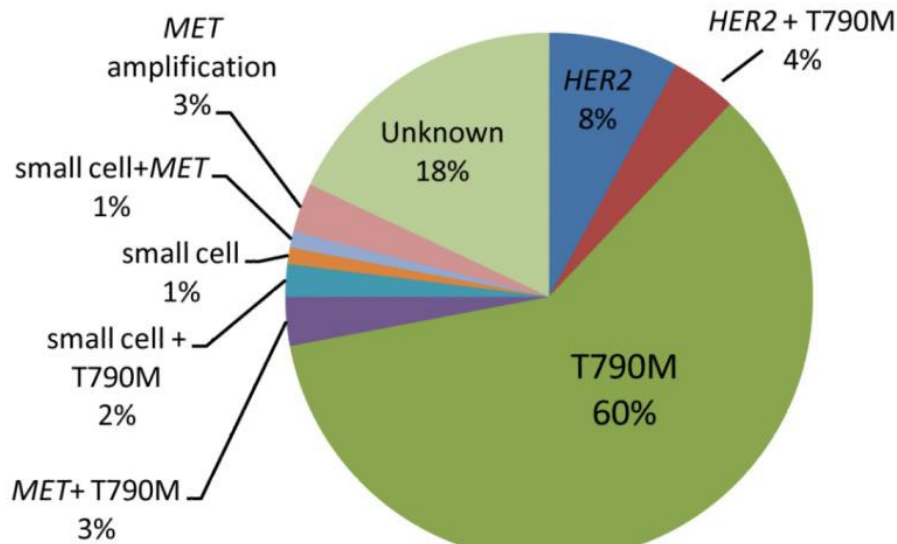


Figure 1.6. Profil des mécanismes de résistance acquis aux Inhibiteurs de tyrosine-kinase EGFR (Yu HA et al ; 2013).

1.2.2.2. KRAS

C'est une des mutations driver parmi les plus fréquemment rencontrées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, notamment les adénocarcinomes. Elle est associée au tabagisme et à l'origine caucasienne (**Harvey ; 1964**).

La protéine RAS joue un rôle important dans la croissance, la différenciation et l'apoptose cellulaire, elle est au centre d'une voie de signalisation activée notamment par l'EGFR, mais elle peut également interagir avec d'autres voies d'aval de l'EGFR (MAPK, STAT, PI3K, etc.) s'affranchissant ainsi de son activation. Elle est active lorsqu'elle est liée au GTP (Guanosine triphosphate), les altérations moléculaires au niveau du gène KRAS altère l'activité GTPase intrinsèque de la protéine KRAS induisant une activation permanente (**Johson ; 2001**).

Actuellement, il n'y a pas sur le marché de thérapie ciblée dirigée contre cette mutation. Des essais cliniques de phase 2 et 3 sont en cours. Pourtant, son identification dans les prélèvements tumoraux est intéressante pour deux raisons. Premièrement, elle a été identifiée comme facteur

de mauvais pronostic dans le sous-groupe des adénocarcinomes (**Mascaux C, et al ; 2005**). Ensuite cette mutation et la mutation de l'EGFR sont mutuellement exclusives suggérant des mécanismes similaires dans le processus de carcinogénèse. Ainsi, et c'est là qu'intervient le concept de létalité conditionnelle, le blocage de la voie de l'EGFR n'aboutira au blocage du processus tumoral qu'à la condition que la voie de KRAS ne soit pas activée. Autrement dit, un patient qui présente une tumeur avec une mutation KRAS – et donc une activation de la voie KRAS – ne pourra bénéficier de l'effet d'une thérapie ciblée sur l'EGFR.

1.2.2.3. ALK (Activin Receptor-Like Kinase)

Comme l'EGFR, il s'agit d'un récepteur à activité tyrosine-kinase initialement décrit dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. L'altération moléculaire est alors une fusion du gène de la tyrosine-kinase (sur le chromosome 2) avec le gène de la nucléoplasmine. En 2007, une fusion (ou translocation) de ce gène avec le gène EML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4) est mise en évidence dans le cancer bronchique non à petites cellules (**Soda M, et al ; 2007**).

Il s'agit d'une altération driver oncogénique retrouvée essentiellement chez les patients non-fumeurs porteurs d'adénocarcinome et avec un statut sauvage de l'EGFR et de KRAS. Malgré sa faible prévalence (environ 5% des carcinomes bronchiques non à petites cellules), cette altération moléculaire est importante car accessible à une thérapie ciblée (**Soda M, et al ; 2008**).

1.2.2.4. BRAF

Les mutations de cette sérine-thréonine kinase ont été décrites en premier dans le mélanome malin où elles sont retrouvées dans plus de 50% des cas et près de 90% sont de type V600E. Dans le cancer broncho-pulmonaire primitif, on les retrouve également dans une moindre mesure (< 5% des cancers bronchiques non à petites cellules), surtout parmi les adénocarcinomes chez les patients non-fumeurs, où l'altération V600E est très majoritairement présente (**Paik et al ; 2011**).

Le traitement ciblé développé pour le mélanome est disponible également dans cette indication dans le cadre du programme AcSe (Accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes) (**Davies et al ; 2002**).

1.2.2.5. Autres mutations oncogènes

La PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase) est une lipide-kinase dont le gène est le siège de mutations oncogènes. Les traitements spécifiques sont en cours d'évaluation.

Le HER2, de la même famille que l'EGFR, est retrouvé muté dans 2% des cancers bronchiques non à petites cellules mais également dans plusieurs autres localisations, plusieurs molécules sont étudiées dans des essais cliniques de phase 1 ou 2 actuellement pour cette indication (**A Mansuet-lupo ; 2014**).

Des proto-oncogènes sont également étudiés dans le carcinome épidermoïde et le cancer bronchique à petites cellules sans implication thérapeutique à ce jour.

1.2.3 Classification des Tumeurs broncho-pulmonaires

Les chiffres ou les lettres après T, N et M donnent plus de détails sur chacun de ces facteurs. Plus le chiffre est élevé, plus le cancer est avancé. Une fois que les catégories T, N et M d'une personne ont été déterminées, ces informations sont combinées dans un processus appelé regroupement des stades pour attribuer un stade global (**D.William et al ;2015**).

On attribue généralement un stade clinique au CPNPC en fonction des résultats d'un examen physique, d'une biopsie et de tests d'imagerie (comme décrit dans la section Tests pour le cancer du poumon). Si une intervention chirurgicale est pratiquée, le stade pathologique (également appelé stade chirurgical) est déterminé par l'examen des tissus prélevés lors de l'opération. La détermination du stade du CPNPC peut être complexe (**D.William et al ;2015**).

T – Tumeur

T_x Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.

T₀ Absence de tumeur identifiable.

T_{is} Carcinome *in situ*.

T₁

- Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
- **T_{1a(mi)}** Adénocarcinome minimalement-invasif
- **T_{1a}** ≤ 1 cm
- **T_{1b}** > 1 cm et ≤ 2 cm
- **T_{1c}** > 2 cm et ≤ 3 cm

T₂

- Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants
 - Envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène,
 - Envahissement de la plèvre viscérale,
 - Existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
- **T_{2a}** > 3 cm mais ≤ 4 cm
- **T_{2b}** > 4 cm mais ≤ 5 cm

T₃

- Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, OU envahissant directement :
 - La paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),
 - Le nerf phrénique,
 - La plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.

T₄

- Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement :
 - Le médiastin,
 - Le cœur ou les gros vaisseaux,
-

-
- La trachée, ou la carène
 - Le diaphragme,
 - Le nerf récurrent,
 - L'œsophage,
 - Un(des) corps vertébral(ux).

N - Adénopathies

- N_x Envahissement locorégional inconnu.
- N_0 Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
- N_1 Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
- N_2 Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
- N_3 Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.

M - Métastases

- M_0 Pas de métastase à distance.
- M_1 Existence de métastases :
 - M_{1a} Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
 - M_{1b} Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
 - M_{1c} Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
 - En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment ; ainsi que l'évaluation de la maladie résiduelle (R_0 à R_2).
 - Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en pTNM
-

suivant les mêmes critères que précédemment.

Stades

Carcinome occulte : $T_x N_0 M_0$

Stade 0 : $T_{is} N_0 M_0$

Stade IA-1 :

- $T_{1a(mi)} N_0 M_0$
- $T_{1a} N_0 M_0$

Stade IA-2 : $T_{1b} N_0 M_0$

Stade IA-3 : $T_{1c} N_0 M_0$

Stade IB : $T_{2a} N_0 M_0$

Stade IIA : $T_{2b} N_0 M_0$

Stade IIB :

- $T_{1,2} N_1 M_0$
- $T_3 N_0 M_0$

Stade IIIA :

- $T_{1,2} N_2 M_0$
- $T_3 N_1 M_0$
- $T_4 N_{0,1} M_0$

Stade IIIB :

- $T_{1,2} N_3 M_0$
- $T_{3,4} N_2 M_0$

Stade IIIC : $T_{3,4} N_3 M_0$

Stade IV-A :

- Tout M_{1a}
 - Tout M_{1b}
-

Stade IV-B : Tout M_{1c}

Tableau 1.1. Détermination du stade (Auvergne et al ; 2022)

	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	M _{1a-b} Tout N	M _{1c} Tout N
T _{1a}	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T _{1b}	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T _{1c}	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T _{2a}	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T _{2b}	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T ₃	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T ₄	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

1.2.4 Les facteurs de risque

1.2.4.1 Environnement

Le principal facteur de risque des cancers du poumon est le tabac, qui est responsable d'au moins 8 cancers du poumon sur 10 dans les pays occidentaux.

Les fumeurs ont un risque de cancer du poumon environ 10 fois plus élevé que les non-fumeurs, risque qui augmente avec la durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées, la durée étant le déterminant le plus important. D'autres formes de tabagisme, comme le cigare et la pipe, ont également été associées à un risque accru de cancer du poumon bien que ce risque apparaisse cependant plus faible qu'avec la cigarette (Marie-Pierre.W ; 2012).

Le tabagisme augmente le risque de tous les types histologiques de cancer du poumon. Enfin, le tabagisme passif est également associé à une augmentation du risque de cancer du poumon de 20 à 30 %. Si ce dernier est le facteur de risque majeur, de nombreux autres facteurs de risque de cancer du poumon ont été identifiés. Une grande partie d'entre eux sont des substances ou situations d'exposition présentes principalement en milieu professionnel, le cancer du poumon étant d'ailleurs le plus fréquent des cancers professionnels (Dela Cruz CS et al; 2011).

1.2.4.2 Génétique

Plusieurs études mettent en évidence une augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les patients présentant une histoire familiale, quel que soit le statut tabagique, allant dans le sens d'une composante génétique dans la genèse du cancer broncho-pulmonaire primitif. Il existe également certains syndromes génétiques associés au cancer broncho-pulmonaire primitif comme le syndrome de Bloom et Werner. Beaucoup de régions de l'ADN sont étudiées, intervenant dans la réparation de l'ADN le métabolisme et l'élimination des particules de la fumée de tabac ou la régulation du cycle cellulaire (**F. MARTIN ; 2016**).

Nitadori et al. ont évalué l'association de l'incidence du cancer du poumon et des antécédents familiaux dans la population japonaise. L'étude a révélé que les femmes présentaient un risque plus élevé de cancer du poumon si un parent au premier degré recevait un diagnostic de cancer du poumon avec un Hazard ration (HR) de 2,65 comparativement à des hommes semblables avec un HR de 1,69. D'autres études cas-témoins ont donné des résultats similaires (**Pass Harvey ; 2015**).

1.2.4.3 Expositions professionnelles et domestiques

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la localisation la plus fréquente parmi les cancers secondaires à une exposition professionnelle. En France, on estime que 10% à 25% des cancers broncho-pulmonaires primitifs sont d'origine professionnelle (**Boffeta P et al ; 2010**). On peut citer :

- Les substances minérales et notamment l'amiante qui est responsable de plus de 1000 nouveaux cas par an en France. Cette dernière est classée cancérigène certain par l'IARC et donne lieu à une indemnisation dans le cadre des tableaux des maladies professionnelles pour une exposition d'au moins 10 ans. On note également dans ce groupe la silice.
- Les substances organiques comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les fumées de moteur diesel qui ont été reconnues comme cancérigènes certains par l'IARC en 2012.
- Les métaux dont l'arsenic, le béryllium, le cadmium, le cobalt, le chrome ou le nickel.
- Les rayonnements ionisants et notamment le radon, gaz radioactif naturel.
- Et le tabagisme passif.

Certains métiers sont incriminés sans que l'exposition précise soit mise à jour comme les métiers de la peinture et de la soudure (**Luce D ; 2011**).

Les causes professionnelles de cancers respiratoires sont actuellement étudiées en France par l'étude ICARE qui est une étude cas-témoin regroupant plus de 3000 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif (**Luce D ; 2011**).

L'exposition au tabagisme multiplie les risques liés à une exposition professionnelle, d'autre part le sexe féminin est un facteur de risque de susceptibilité aux carcinogènes environnementaux.

Enfin, les expositions domestiques sont dominées par le tabagisme passif, mais on peut également citer la pollution aérienne, le radon, les vapeurs d'huiles de cuisson (notamment en Asie) et l'exposition à la biomasse et au feu de bois (**Bruce N *et al* ; 2015**), très importante dans les pays en voie de développement et à La Réunion. D'autres sont discutés comme les oestrogènes.

1.2.4.4 Autres facteurs de risques

De nombreuses études ont porté sur l'alimentation, il semble exister un effet protecteur de la consommation de fruits et légumes, et d'aliments contenant des flavonoïdes (thé, agrumes, chocolat noir, vin rouge) (**Dela Cruz CS *et al* ; 2011**).

Le taux sanguin bas de vitamines A, C et E est associé à une augmentation du risque, pourtant de larges études prospectives ont montré une augmentation du risque lors de la supplémentation notamment de vitamine A qui n'est, de ce fait, pas recommandée.

L'apport abaissé en minéraux ne semble pas associé à un surrisque. Enfin, la viande rouge, les produits laitiers, les graisses saturées, les lipides, la charcuterie et les produits fumés sont suspectés d'augmenter le risque de cancer broncho-pulmonaire primitif (**Dela Cruz CS *et al* ; 2011**).

L'obésité augmente le risque de survenue de nombreux cancers, dans le cancer broncho-pulmonaire primitif, l'effet de l'indice de masse corporelle (IMC) est encore sujette à controverse. En effet, les études sur le sujet sont contradictoires et retrouvent soit une augmentation du risque, soit aucun effet voire un effet protecteur. Il existe un gros facteur confondant, le tabac, qui entraîne un amaigrissement lors de la consommation ou une prise de

poinds à l'arrêt. Une méta-analyse récente va dans le sens d'une diminution du risque avec l'augmentation de l'IMC (Yang Y et al ; 2013). Cependant ces résultats restent discutés devant les nombreux facteurs de confusion.

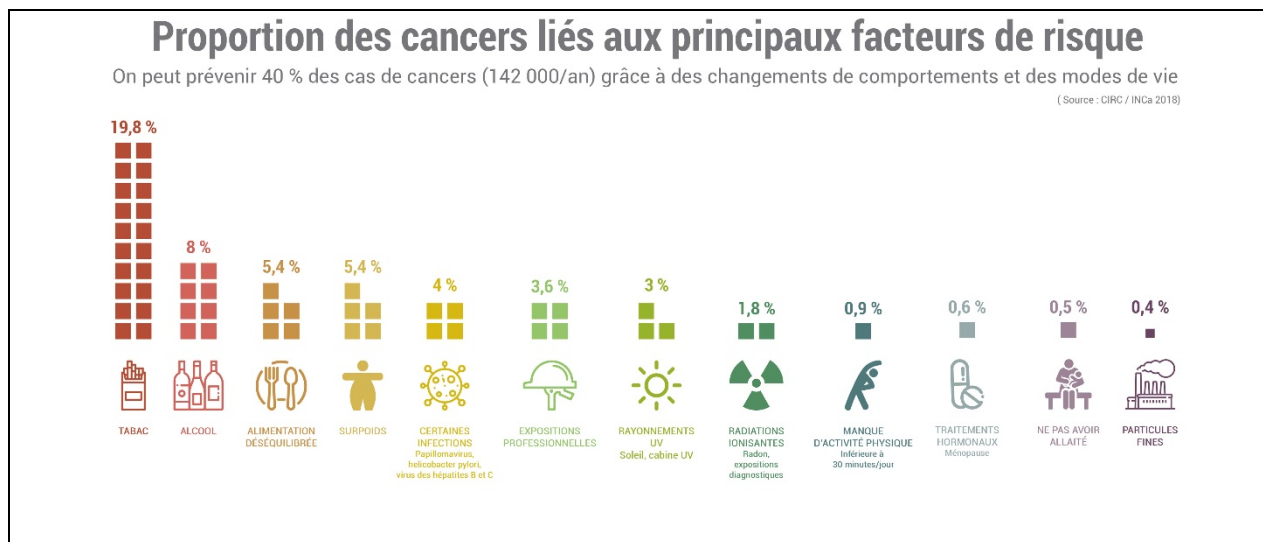


Figure 1.7. Principaux facteurs de risque selon INC. (institut national du cancer ; 2019).

Enfin, les infections sont débattues comme cause d'apparition des cancers broncho-pulmonaires primitifs, notamment les virus HPV, BK virus, JC virus, CMV), le virus EBV a montré une forte association avec une forme rare de cancer en Asie : le carcinome lymphoepithelioma-like. Une association entre sérologie positive à Chlamydia pneumoniae et augmentation du risque a été retrouvée sans que les mécanismes soient clairement identifiés. Cette association a également été retrouvée pour le VIH et la tuberculose pulmonaire (F. MARTIN ; 2016).

1.2.5 Diagnostique

Le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes et les femmes. Actuellement il n'existe aucun test de diagnostic précoce ni un programme de dépistage efficace, la plupart des patients se présentent avec des symptômes. Le diagnostic précoce, dépend des antécédents, de l'examen clinique, et de l'orientation ultérieure vers une radiographie pulmonaire (CXR) et/ou l'avis d'un spécialiste. Les patients chez qui l'on diagnostique un cancer à un stade plus précoce ont plus de chances d'avoir une tumeur guérissable (Pass Harvey ; 2015).

La plupart des cancers broncho pulmonaires surviennent après 60 ans, l'incidence augmentant avec l'âge, et les hommes sont plus nombreux à être touchés que les femmes. Les symptômes et les signes éventuels sont généralement vagues et non spécifiques, souvent dans le contexte de problèmes de longue date tels qu'une "toux de fumeur". En cas de symptômes respiratoires suspects, les antécédents de tabagisme sont le meilleur indicateur de la probabilité d'un cancer du poumon : 90 % des cas sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs (**Heine Hansen ; 2008**).

Le cancer du poumon est cliniquement silencieux la plupart du temps, car ils se développent théoriquement à partir d'une seule cellule maligne pour devenir une lésion potentiellement détectable. La grande majorité des patients chez qui on diagnostique un cancer du poumon sont symptomatiques au moment du diagnostic. Dans seulement environ 10 % des cas sont asymptomatique, par exemple sous la forme d'un nodule pulmonaire solitaire sur une radiographie pulmonaire de routine. Des antécédents de tabagisme, une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) concomitante et des expositions antérieures à certains agents cancérigènes environnementaux et professionnels, y compris la fumée de tabac ambiante, permette de prédire un risque plus élevé de carcinome bronchique (**Jack A *et al* ; 2014**).

Il n'existe pas de caractéristiques de la présentation clinique qui permettent de distinguer de manière absolue les CPNPC et les CBPC.

Les patients peuvent présenter des symptômes pulmonaires résultant de la tumeur primaire ou d'une propagation intrathoracique locale, des symptômes liés à une propagation extrathoracique ou à des métastases, et des symptômes systémiques plus généraux de mauvaise santé. Plus des trois quarts des patients atteints d'un cancer du poumon présentent une toux, en particulier si elle change de nature ou elle devient persistante. Certains patients se plaignent de dyspnée ou d'essoufflement et peuvent présenter des douleurs thoraciques.

L'hémoptysie est souvent un symptôme d'une maladie plus étendue, tout comme l'enrouement (dû aux lésions du nerf laryngé récurrent causées par la tumeur). Les symptômes de la maladie métastatique comprennent des douleurs osseuses (fractures pathologiques), des crises, des confusions ou des maux de tête (métastases cérébrales). Ce sont parfois les symptômes prédominants de la maladie. Les symptômes de mauvaise santé générale, notamment la perte de poids, la fatigue et l'anorexie, sont des symptômes de présentation non spécifiques et relativement fréquents. L'hémoptysie, la dyspnée et une spirométrie anormale restent

indépendamment associées au cancer du poumon après exclusion des symptômes signalés dans les six mois précédant le diagnostic (**Ian Hunt et al; 2009**).

Tableau 1.2. Gamme de fréquence des symptômes initiaux et des signes du poumon (Beckles et al;2003).

Symptoms and signs	Range of frequency (%)
Toux	8–75
Perte de poids	0–68
Dyspnée	3–60
Douleur thoracique	20–49
Hémoptysie	6–35
Douleur osseuse	6–25
Fièvre	0–20
Faiblesse	0–10
Obstruction supérieure de la veine cave (SVCO)	0–4
Dysphagie	0–2
Respiration sifflante et stridor	0–2

1.2.5.1 Examen clinique

Un grand nombre de symptômes, de signes et de résultats cliniques chez les patients suspectés de cancer du poumon ne peuvent être distingués de ceux d'autres pathologies pulmonaires, en particulier la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), avec laquelle le cancer peut coexister. La difficulté à laquelle le clinicien est confronté est d'identifier les patients les plus susceptibles d'avoir un cancer du poumon sans effectuer un grand nombre de radiographies du thorax. Il n'existe pas de méthode simple pour y parvenir. Il est essentiel d'être vigilant à l'égard des personnes les plus à risque, en particulier les fumeurs et les ex-fumeurs, par exemple celles qui présentent de nouveaux symptômes qui durent depuis plus de trois semaines ou des changements dans les symptômes existants, et d'avoir un faible seuil de suspicion chez ces patients (**Hollingsworth HM ;1987**).

Il peut y avoir un essoufflement au repos ou à un effort minime, et une respiration bruyante et laborieuse. Il peut y avoir des signes localisés dans la poitrine, par exemple des signes de collapsus lobaire, de consolidation ou d'épanchement pleural unilatéral. Parmi les signes plus spécifiques, on peut citer une lymphadénopathie supraclaviculaire, des doigts gourds et des signes d'obstruction de la veine cave supérieure, un cou ou un visage gonflé, des conjonctives suffocantes, un stridor ou une hémoptysie persistante ou un enrouement (**Gaissert H ; 2003**).

Les patients atteints d'un cancer du poumon peuvent être cachectiques, pâles ou cliniquement anémiques, et sembler amaigris ou généralement mal en point. Les signes de maladie

métastatique peuvent inclure une hépatomégalie, des métastases cutanées ou des signes de pression intracrânienne élevée (**Geffin B et al ; 1971**).

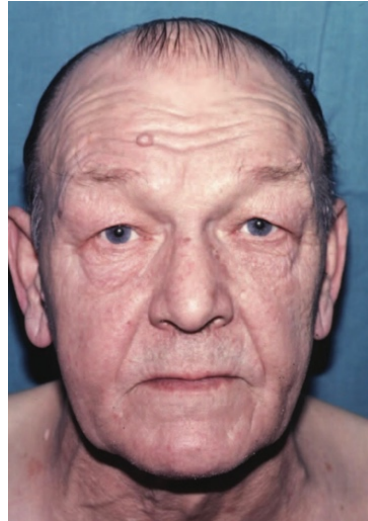


Figure 1.8. Patient dont les veines du cou sont distendues et qui suggère une obstruction de la veine cave supérieure associée à une tumeur centrale ou à des ganglions lymphatiques médiastinaux hypertrophiés (Ian Hunt et al ; 2009).

1.2.5.2 Techniques d'imagerie

Différentes techniques d'imagerie et d'intervention sont disponibles pour le diagnostic et la stadification du cancer du poumon. Le choix, la séquence et la valeur relative de ces méthodes varient, mais chaque technique a ses forces et ses faiblesses (**Andrade RS ; 2010**).

1.2.5.2.1 Radiographie du thorax

Une suspicion clinique de cancer du poumon doit conduire à une radiographie du thorax (Figure 1.9), qui est l'examen radiographique le plus couramment pratiqué dans le monde. Le cancer lui-même peut être vu comme un nodule dans le champ pulmonaire ou comme une masse adjacente à d'autres structures (**Brett GZ ; 1968**).

Par ailleurs, sa présence peut être évidente sous la forme d'une hypertrophie des ganglions lymphatiques, d'un épanchement pleural, d'un affaissement ou d'une consolidation des poumons, ou d'une combinaison de ces anomalies (figure 1.10) (**Frost JK et al ; 1984**).

Un petit pourcentage de cancers ne seront pas apparents sur le CXR initial ou ne seront pas signalés. Si la suspicion persiste, il faut procéder à des examens complémentaires, généralement une tomodensitométrie (TDM) (**Melamed MR *et al* ;1984**).



Figure 1.2. Tumeur apicale droite observée sur une radiographie thoracique (CXR) chez un patient souffrant de toux et de douleurs à l'épaule droite (Ian Hunt et al ; 2009).



Figure 1.10. Radiographie thoracique (CXR) chez un patient présentant une toux et une perte de poids, montrant un gros épanchement pleural du côté gauche, empêchant la visualisation du carcinome sous-jacent (Ian Hunt et al ; 2009).

1.2.5.2.2 Tomodensitométrie

Un tomodensitogramme du thorax est un examen de base qui doit être effectué sur tous les patients avec le cancer du poumon soupçonné. L'évaluation précise de la maladie des ganglions lymphatiques nécessite habituellement un balayage par contraste amélioré. Un paramètre généralement accepté pour décrire un ganglion lymphatique suspect de métastases

est un diamètre d'axe court supérieur à 1 cm sur un scanner transversal. Cependant, tous les ganglions lymphatiques de plus d'un centimètre ne sont pas malins. Environ 40 % de tous les ganglions lymphatiques considérés comme malins lors de la TDM sont en fait bénins. Par contre, environ 20 % de toutes les lymphes considérées comme « bénignes » sont malignes

(Silvestri GA *et al* ; 2007).

En considérant les tumeurs centrales ou une tumeur avec des nœuds N1 agrandis, mais un médiastin normal fait la chance de l'atteinte nodale N2-N3 dans une fourchette de 20 % à 25 % . Un examen récent des données regroupées a révélé une sensibilité de 57 %, une spécificité de 82 %, une valeur prédictive positive de 56 % et une valeur prédictive négative (VAN) de 83 %, avec une hétérogénéité marquée entre les études

Individuelles **(De Leyn P *et al* ; 2007).**

Le sous-groupe de patients ayant des tumeurs périphériques de moins de 3 cm et des ganglions lymphatiques de moins de 1 cm peut présenter des métastases médiastinales dans 9 % des cas **(Tournoy KG *et al* ; 2012).**

L'ajout de la TEP représente une progression globale par rapport à la TDM seule. Cette modalité est plus sensible et spécifique dans la détection, l'identification et la localisation des ganglions lymphatiques métastatiques **(Dwamena BAB *et al* ; 1999).**

1.2.5.2.3 Biopsie à l'aiguille guidée par tomодensitométrie

Une biopsie bien ciblée peut être effectuée pour confirmer le diagnostic dans des cas sélectionnés par des experts, y compris pour les petites lésions (figure 1.14). **(Freudenberg LS, *et al* ;2010) (Broderick SR *et al* ;2012).**

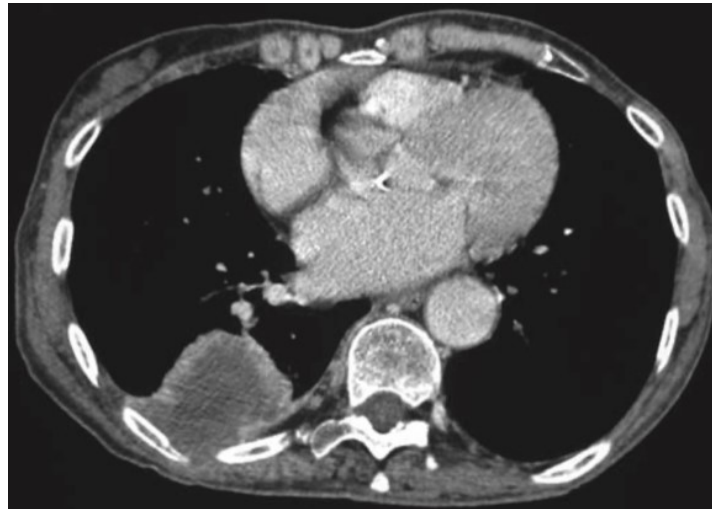


Figure 1.11. Tomodensitométrie (TDM) confirmant qu'une masse observée à la radiographie thoracique (CXR) est maligne en montrant une invasion de la paroi thoracique postérieure (Ian Hunt et al ; 2009).

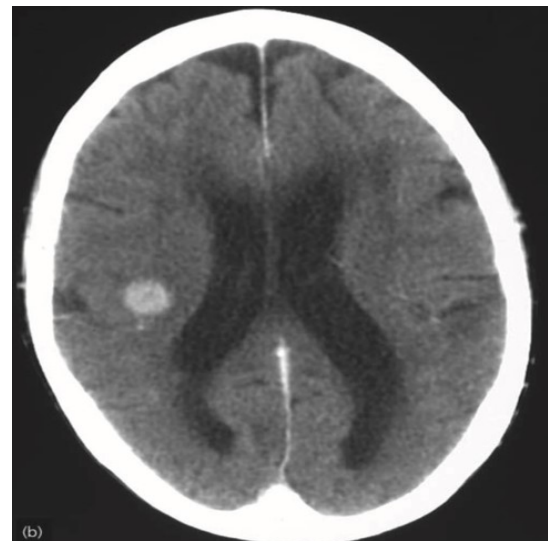
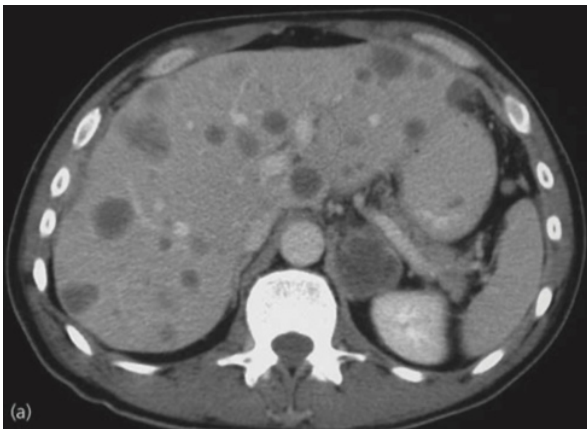


Figure 1.12. (a) et (b) Métastases hépatiques multiples et métastases cérébrales observées lors d'une tomodensitométrie (TDM) chez un patient dont la masse a été observée à la radiographie thoracique (CXR) et TDM. La présence des métastases permet un diagnostic CT (Ian Hunt ; 2009).

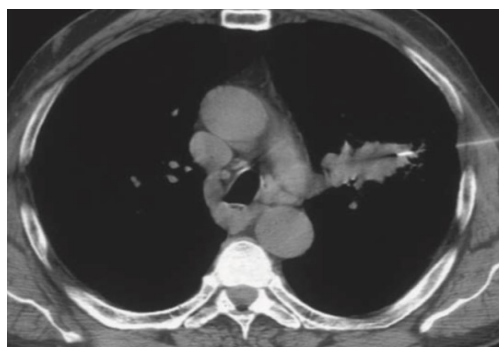


Figure 1.13. Une masse observée lors d'une tomodensitométrie (TDM) est associée à un nœud paratrachéal droit. Une médiastinopathie serait nécessaire pour confirmer que le nœud a été agrandi après une atteinte métastatique (Ian Hunt ;2009).

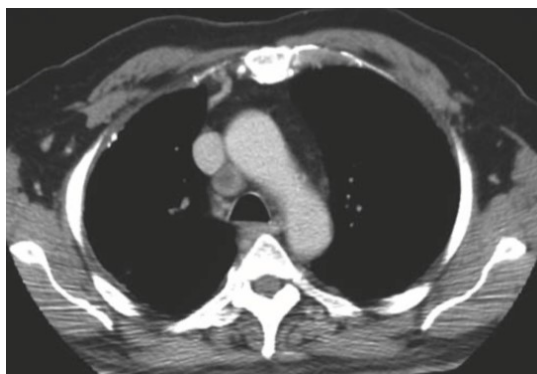


Figure 1.14. Bronchoscopie Biopsie réussie d'une masse du lobe supérieur gauche à l'aide d'une tomodensitométrie (TDM) (Ian Hunt ; 2009).

1.2.5.2.4 Bronchoscopie

La bronchoscopie à fibres optiques est pratiquée en routine à très faible risque chez les patients ambulatoires (Figure 1.15).



Figure 1.15. La bronchoscopie flexible est pratiquée sous sédation dans la suite d'endoscopie par voie nasale ou orale (Ian Hunt et al ; 2009).

C'est la technique de choix pour obtenir du tissu pour le diagnostic à partir de tumeurs vues en position centrale sur le scanner ou de celles associées à un poumon affaissé (Figure 1.16). La biopsie par aspiration transbronchique (TBNA) est une technique de plus en plus courante pour établir un diagnostic tissulaire à la fois du cancer primaire et des ganglions lymphatiques adjacents aux voies respiratoires. L'échographie endobronchique (EBUS) est susceptible d'avoir

un impact significatif dans l'aide au diagnostic et au stade des patients suspectés de cancer du poumon (Nakajima.T *et al* ; 2011).

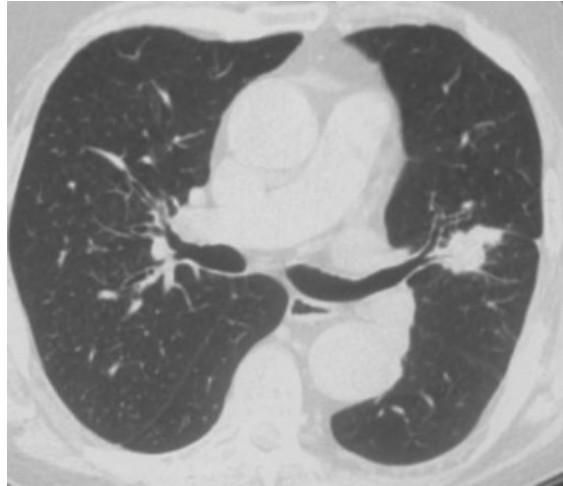


Figure 1.16. Tomodensitométrie (TDM) montrant une lésion du lobe supérieur gauche dans laquelle une bronche passe directement. Cela suggère, à juste titre, que la bronchoscopie serait positive (Ian Hunt et al ; 2009).

1.2.5.2.5 Imagerie par résonance magnétique

La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées de manière interchangeable dans la mise en scène, les deux fournissant des informations anatomiques de haute qualité. La place particulière de l'IRM par rapport à la TDM réside dans l'évaluation précise des tumeurs apicales, qui fournissent des preuves d'une invasion des tissus mous adjacents, en particulier du plexus brachial (figure 1.17). Occasionnellement, l'IRM peut être utilisée pour caractériser les lésions hépatiques ou surrénales observées lors de la mise en scène de tomodensitogrammes (**Mehmet Kokak MD ;2021**).

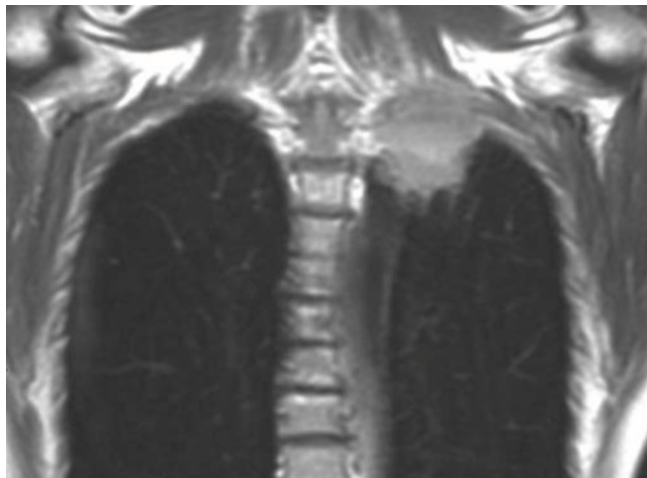


Figure 1.17. Imagerie coronale par résonance magnétique (IRM) pondérée en T1 montrant une invasion de la plèvre apicale gauche et une atteinte du plexus brachial par un carcinome apical (Ian Hunt *et al* ; 2009).

La plupart des patients atteints d'un cancer du poumon devraient être photographiés et examinés au moyen des techniques et des voies de diagnostic normalisées. Il est important d'obtenir un diagnostic tissulaire et d'organiser correctement le patient. Une fois ces étapes franchies, un plan de traitement peut être élaboré. Il peut s'agir d'une tentative de guérison par chirurgie ou radiothérapie radicale chez les patients aux stades I à IIIA ; ou encore, une thérapie palliative serait offerte aux patients ayant une déficience de la fonction pulmonaire qui les rend inadaptés à un traitement radical, ou pour les patients atteints d'une maladie avancée (c.-à-d. stades IIIB et IV). La TEP-TDM est actuellement réservée aux patients qui sont considérés comme opérables ou qui sont envisagés pour une radiothérapie radicale (**Mehmet Kokak MD ; 2021**).

1.2.6 Traitement

Sans traitement, la survie médiane est de six semaines pour les patients dont la maladie est étendue et de 12 semaines pour ceux dont la maladie est limitée (figure 1.18). Le SCLC étant considéré comme une maladie systémique chez la majorité des patients, la chimiothérapie systémique est le traitement de choix. Dans de nombreux cas, elle est administrée conjointement avec la radiothérapie. Lorsque la chirurgie est pratiquée (généralement parce qu'il n'a pas été possible d'obtenir un diagnostic pathologique avant l'opération), une chimiothérapie adjuvante est recommandée. La radiothérapie n'est plus utilisée de manière isolée (**Ian Hunt et al ; 2009**).

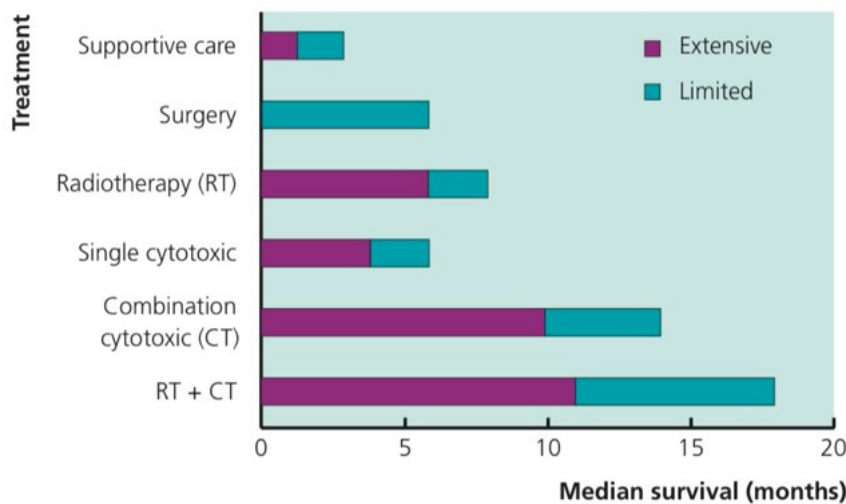


Figure 1.18. Impact du traitement du cancer du poumon à petites cellules (SCLC) sur la survie (Ian Hunt et al ; 2009).

Depuis l'introduction de la chimiothérapie dans le traitement du SCLC dans les années 1970, la survie des patients s'est considérablement améliorée. Cependant, malgré cela, la majorité des patients meurent encore de leur cancer (**Ian Hunt et al ; 2009**).



Figure 1.19. Obstruction de la veine cave supérieure due au cancer du poumon à petites cellules (SCLC) (Ian Hunt et al ; 2009).

1.2.6.1 La chirurgie

Dans les cancers bronchiques « non à petites cellules » une chirurgie est le plus souvent envisagée afin de retirer la tumeur.

L'ablation d'un lobe pulmonaire ou de l'ensemble du poumon peut être effectuée (**Ian Hunt et al ; 2009**).

1.2.6.2 Traitement par chimiothérapie

L'amélioration de la survie par la chimiothérapie par rapport aux soins de support seuls dans le cancer bronchique avancé a été démontrée il y a plus de 20 ans (**Evans WK ; 1985**).

Comme ces tumeurs ont peu de stroma, la réponse à la chimiothérapie peut être extrêmement rapide. C'est pourquoi la chimiothérapie reste la modalité de traitement préférée, même en présence de symptômes critiques de la maladie locale, comme une obstruction de la veine cave supérieure (figure 1.19).

Actuellement, les sels de platines sont les piliers du traitement par chimiothérapie des cancers bronchiques. En association avec une autre molécule

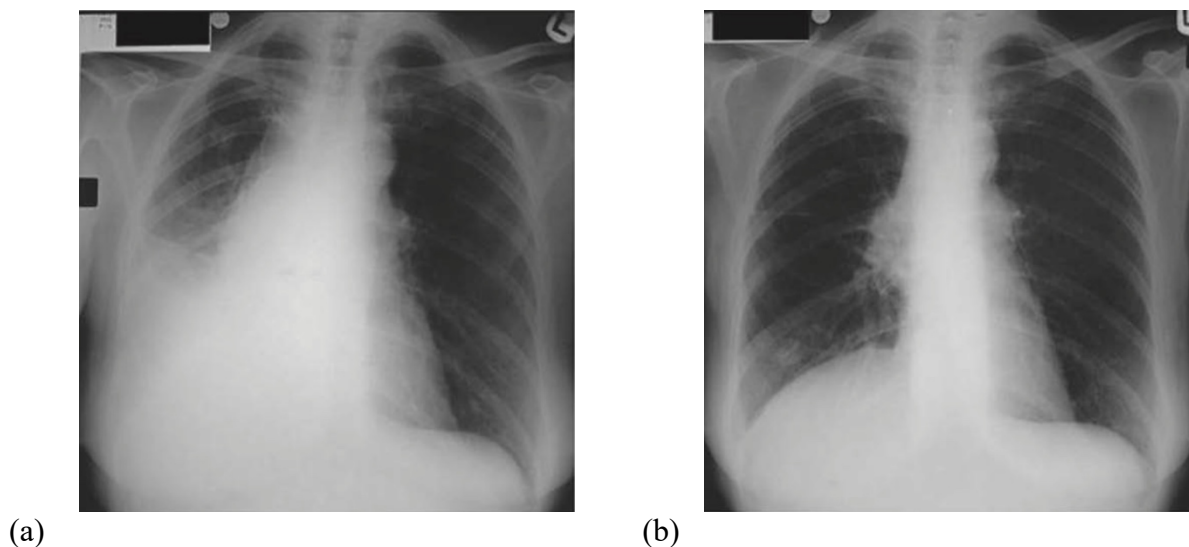


Figure 1.20. Radiographie pulmonaire (CXR) démontrant la réponse du cancer du poumon à petites cellules (SCLC) à un cycle de chimiothérapie combinée. (a) 15 mai. (b) 9 juin. (Ian Hun et al ; 2009).

(pemetrexed dans l'adénocarcinome, gemcitabine dans le carcinome épidermoïde et etoposide dans le cancer bronchique à petites cellules), ils sont la base de la première ligne de chimiothérapie. Dans les stades avancés, la chimiothérapie est proposée aux patients dont l'état général le permet généralement ils ressentent un soulagement significatif des

symptômes dans les 24 à 48 heures suivant la chimiothérapie (figure 1.20). Pour les patients avec un état général OMS 2, âgés ou présentant des comorbidités, on peut proposer une monothérapie ou une adaptation des doses. La maintenance par pemetrexed dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde a montré une augmentation de la survie Globale (**Paz-Ares LG et al ; 2013**).

La chimiothérapie adjuvante a montré un bénéfice de survie à 5 ans de 4.2% et jusqu'à 8.9% pour l'association cisplatine vinorelbine utilisée dans la majorité des pays et elle est indiquée dans les tumeurs avec atteinte ganglionnaire ou ayant un diamètre supérieur à 4 cm (**Pignon J-P et al ; 2008**).



Figure 1.21. Un patient recevant une chimiothérapie pour un cancer du poumon à petites cellules (SCLC) (Ian Hunt ; 2009).

1.2.6.3 La radiothérapie

La radiothérapie a démontré son intérêt chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaires primitifs depuis les années 70. Depuis, des progrès techniques permettant une irradiation de plus en plus précise ont été réalisés. Aujourd'hui, plusieurs modalités d'irradiation sont disponibles, l'irradiation conformationnelle, la modulation d'intensité, la tomothérapie, la stéréotaxie et la protonthérapie. Elle intervient à plusieurs niveaux de la prise en charge (**Roswit B et al ; 1968**).

Dans une stratégie curative, elle est associée à la chimiothérapie chez les patients localement avancés inopérables, ce qui inclue les cancers bronchiques à petites cellules. La dose doit atteindre 60 Grays (Gy) sur la tumeur et les adénopathies suspectes d'envahissement, avec des

fractions de 2 Gy. Les études sur lesquelles se base ce protocole sont des études anciennes, l'escalade de dose était limitée par la toxicité aux organes sains. Le développement de nouvelles techniques depuis permet d'envisager des doses plus importantes au niveau du site tumoral afin d'augmenter le contrôle local en préservant les organes sains. Des études sont en cours. Elle peut aussi être envisagée en post-opératoire dans les stades N2 avec effraction capsulaire sur pièce opératoire pour prendre en compte le risque de diffusion micro métastatique, un essai international est en cours. Dans les stades précoces, pour les tumeurs isolées de petites tailles, les patients inopérables pour des raisons de comorbidités ou de capacité respiratoire limitée peuvent bénéficier de radiothérapie en condition stéréotaxique associée à une technique d'asservissement respiratoire. C'est également une option pour les métastases cérébrales des patients curables (Lefebvre L *et al* ; 2014).

La radiothérapie est également une arme importante dans les prises en charges palliatives afin d'améliorer la qualité de vie et parfois la survie, à visée hémostatique, antalgique, décompressive ou pour contrôler des localisations cérébrales symptomatiques (Giraud P *et al* ; 2016).

1.2.6.4 Thérapies ciblées

Une thérapie ciblée est une drogue destinée à inhiber spécifiquement le produit d'un oncogène connu pour jouer un rôle clé au sein de la cellule cancéreuse (Cortot AB ; 2015). Elle s'adressera alors, la plupart du temps, à des patients sélectionnés, notamment ceux dont la tumeur présente une addiction oncogénique.

Les deux premières thérapies ciblées utilisées dans le poumon sont le bevacizumab qui est un anticorps monoclonal anti-VEGF, anti-angiogénique et le pemetrexed qui est un antifolate ayant pour cible principale la thymidylate synthétase qui sont tous les deux indiqués en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde. Le pemetrexed est également indiqué en 2ème ligne lorsqu'il n'a pas été utilisé en première ligne (Cortot AB ;2015).

Depuis plusieurs années, d'autres thérapies ciblées ont été développées, les inhibiteurs de tyrosine-kinase. Elles ont permis l'amélioration importante du pronostic de cette maladie sans pour autant augmenter le taux de guérison. Elles sont actuellement proposées dans le cadre de la prise en charge palliative aux patients présentant des altérations moléculaires au niveau tumoral ciblées spécifiquement par ces molécules. Il faut aussi souligner que devant un profil de

tolérance meilleur que les chimiothérapies conventionnelles et leur efficacité rapide, certains patients avec un état général altéré peuvent en bénéficier.

Une nouvelle classe de thérapie ciblée émerge actuellement et repose sur le concept de la tolérance immunitaire des tumeurs : l'immunothérapie. Brièvement, certaines molécules de surface exprimées par les cellules tumorales seront ciblées, les lymphocytes ou les cellules présentatrices d'antigène qui participent à l'anergie du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur. On les appelle les inhibiteurs de points de contrôle ou check point inhibitor. Il faut noter que ce type de traitement, en favorisant la réponse inflammatoire locale, modifie l'interprétation radiologique et il a fallu adapter les critères d'évaluation radiologique. Ainsi on utilise pour ces patients les critères irRC (Immune-related response criteria) **(Wolchok JD *et al* ; 2009)**. Cette approche donne de bons résultats et il est à prévoir un développement rapide de cette classe thérapeutique, beaucoup de molécules sont en cours de développement.

Pour l'instant, seule molécule disponible, le nivolumab, un anticorps monoclonal anti- PD1 avec une AMM européenne en 2ème ligne des cancers bronchiques non à petites cellules, une AMM française en 2ème ligne des carcinomes épidermoïdes et dans le cadre d'essais cliniques en première ligne **(F.MARTIN ;2016)**.



CHAPITRE II

LES

BETABLOQUANTS

Le propranolol fut le premier bêtabloquant découvert en 1964 par le pharmacologue britannique Sir James Black, pour lequel il obtenu le prix Nobel de Médecine en 1988. Il fut le premier bêtabloquant disponible sur le marché français dès 1967. Depuis cette classe n'a jamais cessé d'évoluer : de nouvelles molécules de plus en plus cardio - sélectives et de plus en plus performantes ont été développées. Il est aujourd'hui largement acquis que les bêtabloquants sauvent des vies. (Une diminution de 24% de la mortalité est observée dans une méta analyse chez les patients en post infarctus sous bêtabloquant vs placebo) (**National Library of médecine ;1988**).

Tout d'abord indiqués dans l'insuffisance coronarienne, leurs indications ont été étendues dans de très nombreux domaines, essentiellement en pathologie cardiovasculaire (HTA, certains troubles du rythme cardiaque et insuffisance cardiaque) mais aussi dans d'autres champs d'application tels que l'ophtalmologie, la migraine, l'hypertension portale, l'émotivité ainsi que le dopage sportif.

La multiplicité des molécules disponibles, combinant de façon variable plusieurs effets pharmacologiques (bêtabloquant, cardiosélectivité, effet sympathomimétique intrinsèque, vasodilatateur) et leurs différences importantes de pharmacocinétique permettent dans une certaine mesure de guider le choix rationnel du produit afin de définir celui le mieux adapté à l'effet clinique recherché et à la réduction maximale des effets secondaires.

Aujourd'hui encore, les bêtabloquants sont l'une des classes thérapeutiques les plus efficaces et les plus prescrites en pathologie cardio-vasculaire (**L'assurance maladie MEDIC AM ; 2008-2012**).

2.1. Structures et propriétés physico-chimiques des bêtabloquants

Les bêtabloquants sont constitués d'une structure Amino-éthanol et de plusieurs groupes hydroxyle. Tous les bêtabloquants possèdent un carbone asymétrique. Il s'agit donc de molécules chirales, mais c'est le composé lévogyre qui possède la propriété bêtabloquante. En raison du nombre élevé de groupes fonctionnels présents dans leur structure, les bêtabloquants ont une polarité relativement élevée. Les structures et les propriétés physico-chimiques des 10 bêtabloquants étudiés sont rassemblés dans le *Tableau 2.1*.

Les bêtabloquants sont des bases faibles avec des constantes d'acidité supérieures à 9. Dans l'eau, à des pH avoisinant 7, ils sont donc protonés et chargés positivement. La constante de partage octanol/eau (K_{ow}) n'est par conséquent pas le meilleur descripteur des propriétés physico-chimiques de ces composés (**Virginie Gabet-Giraud ; 2009**).

2.2. Propriétés pharmacologiques générales

Les bêtabloquants sont des inhibiteurs compétitifs des catécholamines sur les sites récepteurs bêta-adrénergiques. Ils réduisent l'effet sur le récepteur d'une concentration donnée (adrénaline, isoprénaline). Tous répondent à la formule chimique générale $R_1-CHOH-CH_2-NH-R_2$ dans laquelle R_1 est un radical aryle ou aryloxyméthyle substitué ou non, et R_2 un groupement isopropyle ou tertio-butyle (**Lands A et al ; 1967**).

Ils possèdent au moins un carbone asymétrique (fonction alcool secondaire) et existent sous forme lévogyre, dextrogyre et racémique. Le pouvoir bêtabloquant est concentré dans la forme lévogyre, mais ce sont les formes racémiques qui sont commercialisées.

Il a été montré en 1967 que la réponse bêta passe par l'intermédiaire de deux types de récepteurs, bêta-1 (stimulation cardiaque) et bêta-2 (bronchodilatation, vasodilatation). Les récepteurs bêta-1 ont une affinité identique pour la noradrénaline et l'adrénaline, les récepteurs bêta-2 une affinité pour l'adrénaline plus de 100 fois supérieure à celle de la noradrénaline. Des récepteurs bêta-3 impliqués dans le métabolisme lipidique ont été également individualisés (**Lands A et al ; 1967**).

Les bêtabloquants agissent au niveau de récepteurs membranaires. Ces récepteurs bêta sont des protéines à sept domaines transmembranaires.

L'extrémité NH₂ terminale est située à la face externe de la cellule, le COOH terminal est intracellulaire. Ces protéines ont 2 sites de glycosylations externes et au moins 3 sites de phosphorylation internes, les récepteurs bêta sont couplés à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine stimulatrice dite Gs. L'adénylate cyclase métabolise l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (**Navneet Srehsia MD et al ; 2010**).

Une cascade d'activations s'en suit dont une réalisée par une protéine bêta-adrenergic-receptor-kinase. L'AMPc exerce son activité par une phosphorylation du canal calcique lent, avec augmentation de l'entrée calcique lors du potentiel d'action cardiaque, par une phosphorylation du phospholamban qui active la pompe calcium du réticulum sarcoplasmique (qui active également la contractilité), et par une phosphorylation du bêtarécepteur qui conduit à une désensibilisation à l'action de l'agoniste et un découplage du récepteur (**Lands.A et al ; 1967**).

Les bêtabloquants ont un effet spécifique : seule la stimulation sympathique ou catécholaminique est bloquée. Les conséquences cliniques du blocage bêta sont d'autant plus importantes que le tonus bêta-adrénergique de base sera élevé (exercice musculaire, stress, hypertonies sympathiques de l'hyperthyroïdie ou de l'insuffisance cardiaque).

Les récepteurs de type bêta-1 sont le support des effets cardiaques des catécholamines (chronotrope positif, inotrope positif, dromotrope positif, bathmotrope positif) et de la sécrétion de rénine. Les effets bêta-2-adrénergiques sont la relaxation des fibres lisses des vaisseaux, des bronches, de l'utérus, la sécrétion de l'humeur aqueuse au niveau de l'œil, la stimulation de la glycogénolyse musculaire et de la néoglucogenèse hépatique, la stimulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon, l'effet sur le tremblement musculaire. La présence de bêta-1-récepteurs bronchiques (quoique peu fonctionnels) justifie la contre-indication de tous les bêtabloqueurs dans l'asthme (**eduardo oliver et al ; 2019**).

DCI	Spécialité Exemple	mg/ comprimé	Cardiosélectivité		ASI	Elimination Rein /foie	T1/2	Biodisponibilité	Particularité
ACEBUTALOL	Sectral [®]	200,400	B1	B2	+	R+F	8	30	
			+	0					
ATENOLOL	Tenormine [®]	100,50	+	35/1	0	R	9	50	
BETAXOLOL	Kerlone [®]	20	+	35/1	0	F	18	85	
BISOPROLOL	Cardensiel [®]	1,25 à 10	+	75/1	0	R+F	11	88	Insuffisance Cardiaque
	Detensiel [®]								
CARTEOLOL	Mikelan [®]	20	0	0	+	R	6	80	
CARVEDILOL	Kredex [®]	6,25 à 25	0	0	0	F	8	25	Effet alpha Bloquant
CELIPROLOL	Celectol [®]	200	+	25/1	+	R+F	5	50	Effet alpha Bloquant
ESMOLOL	Brevibloc [®]	2,5g/10ml	+		0		9		
LABETALOL	Trandate [®]	200,100	0	0	0	R+F	6	35	Maintien du débit sanguin

									rénal
METAPROLOL	Soloken [®]	200,100	+	20/1	0	F	4	45	
	Lopressor [®]								
NADOLOL	Corgard [®]	80	0	0	0	R	20	40	
NEBIVOLOL	Temrit [®]	5 mg	+		0	F	10	90%	
OXPRENOLOL	Tarsicor [®]	80	0	0	++	F	2	55	
PINDOLOL	Visken [®]	5	0	0	+++	R+F	4	85	
PROPRANOLOL	Avlocardyl [®]	40	0	0	0	F	4	30	
SOTALOL	Sotalex [®]	80,160	0	0	0	R	16	95	Antiarythmique classe 3
TERTATOLOL	Artex [®]	5	0	0	0	F	3	60	Maintien du débit sanguin rénal
TIMOLOL	Timacor [®]	10	0	0	0	R+F	4	75	

Tableau 2.1. Propriété des Bétabloquants (Alexandre Galloula ;2015)

2.3. Classification des bêtabloquants

Il existe 2 propriétés annexes qui permettent de subdiviser les bêtabloquants :

- La capacité de supprimer tous les effets bêta-adrénérgiques (bêtabloquants dits « non sélectifs ») ou seulement les effets de types bêta-1, essentiellement cardiaques (bêtabloquants dits « cardiosélectifs »).
- La capacité d'exercer un certain degré d'activité agoniste partielle, bêtastimulante, dite activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Cet effet s'explique par la parenté structurale entre catécholamines et bêtabloquants (**Alexandre Galloula ; 2015**).

Les autres propriétés annexes ont moins d'importance clinique :

- L'effet stabilisant de membrane ne s'exerce pas significativement aux doses utilisées en clinique.
- Certains bêtabloquants possèdent également un effet vasodilatateur : le labétalol par exemple.
- Certains ont des propriétés antiarythmiques de classe III comme le sotalol.

Le caractère lipophile ou hydrophile a une importance pharmacocinétique. Les produits lipophiles pénètrent la substance cérébrale et exposent d'avantage aux effets secondaires neuropsychiques (**Alexandre Galloula ; 2015**).

2.4. Mode d'action des bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs des catécholamines. Du fait de leurs similarités structurales, ils bloquent les récepteurs ADRB et empêchent ainsi l'action des catécholamines. Les bêtabloquants diffèrent les uns des autres par leur affinité pour les récepteurs et selon l'existence ou non d'une action sympathomimétique intrinsèque (effet agoniste partiel), leurs effets sur le SNC, le blocage des récepteurs sympathiques, la vasodilatation et la pharmacocinétique. Bien que tous les β -bloquants abaissent la pression artérielle, ils n'induisent pas d'hypotension posturale, parce que les α -adrénorecepteurs restent fonctionnels. Selon leur affinité pour les ADRB, les bêtabloquants peuvent être non sélectifs s'ils

bloquent de façon compétitive tous les récepteurs (cas du propranolol, nadolol et timolol) ou cardiosélectifs, s'ils ont une affinité plus importante pour les récepteurs β_1 (cas de l'aténolol).

Les β -bloquants sont efficaces dans le traitement de l'hypertension systémique et portale, de l'angine de poitrine, de l'arythmie cardiaque, de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque, de l'hyperthyroïdie et du glaucome. Ils sont également utilisés pour la prophylaxie des migraines.) (Priscilla ; 2020).

(Note : Les noms de tous les β -bloquants se terminent par « -olol », sauf pour le labetalol et le carvedilol)

2.4.1. Propranolol : un antagoniste β non sélectif

Le propranolol est le prototype d'antagoniste β -adrénergique et bloque les récepteurs β_1 et β_2 avec une affinité égale. Des préparations à libération prolongée pour un dosage quotidien sont disponibles. Inhibiteurs β non sélectifs, y compris le propranolol, ont la capacité de bloquer les actions de l'isoproténol (β_1 , β_2 agoniste) sur le système cardiovasculaire. Ainsi, en présence d'un β -bloquant, l'isoproténol ne produit pas de stimulation cardiaque (β_1 médié) ou de réduction de la pression artérielle moyenne et de la pression diastolique β_2 médié (Karen.W ;2019).

[Note : En présence d'un β -bloquant non sélectif, l'épinéphrine n'abaisse plus la tension artérielle diastolique ou stimule le cœur, mais son action vasoconstrictrice (médiée par les récepteurs α) demeure intacte. Les actions de la norépinéphrine sur le système cardiovasculaire sont médiées principalement par des récepteurs α et sont, par conséquent, la plupart du temps pas affectés.]

2.4.1.1. Action cardiovasculaire

Le propranolol diminue le débit cardiaque, ayant des effets inotropes et chronotropes négatifs. Il déprime directement l'activité nodale sino-auriculo-ventriculaire. La bradycardie qui en résulte limite habituellement la dose du médicament. Pendant l'exercice ou le stress, lorsque le système nerveux sympathique est activé, les β -bloquants atténuent l'augmentation attendue de la fréquence cardiaque. Le débit cardiaque, la charge de travail et la consommation d'oxygène sont réduits par le blocage des récepteurs β_1 , et ces effets sont utiles dans le traitement de l'angine de poitrine. Les β -bloquants sont efficaces pour atténuer les arythmies cardiaques

supraventriculaires, mais ne sont généralement pas efficaces contre les arythmies ventriculaires (sauf celles induites par l'exercice) (Boucek.R *et al* ; 2003).

2.4.1.2. Vasoconstriction périphérique

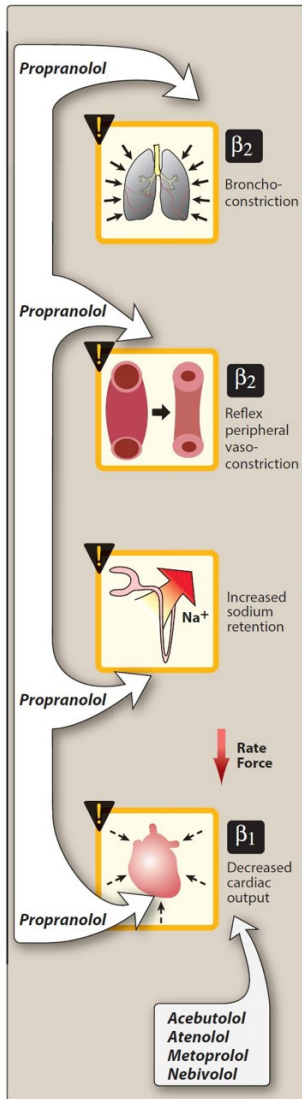


Figure 2.1. Actions de propranolol et d'autres β -bloquants. (Karen Whale *et al* ; 2019).

Le blocage non sélectif des récepteurs β empêche la vasodilatation par β_2 dans les muscles squelettiques, ce qui augmente la résistance vasculaire. La réduction du débit cardiaque produite par tous les β -bloquants conduit à une baisse de la pression artérielle, ce qui déclenche une vasoconstriction périphérique réflexe qui se reflète dans la réduction du flux sanguin vers la périphérie. Chez les patients souffrant d'hypertension, la résistance périphérique totale revient à la normale ou diminue avec l'utilisation à long terme du propranolol en raison de la régulation descendante des récepteurs β . Il y a une réduction progressive de la pression artérielle systolique et diastolique chez les patients hypertendus (Lee D *et al* ; 2014).

2.4.1.3. Bronchoconstriction

Le blocage des récepteurs β_2 dans les poumons des patients sensibles provoque la contraction du muscle lisse bronchiolaire. Cela peut précipiter une exacerbation chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'asthme. Par conséquent, les β -bloquants, particulièrement non sélectifs, sont

contre-indiqués chez les patients asthmatiques et devraient être évités dans la MPOC (J Maclgan *et al* ; 1979).

2.4.2. Acebutolol, aténolol, metoprolol : antagonistes sélectifs β_1

Les médicaments qui bloquent de préférence les récepteurs β_1 minimisent la bronchoconstriction indésirable (effet β_2) observée avec l'utilisation d'agents non sélectifs chez les patients asthmatiques. β -bloquants cardiosélectifs, tels que l'acébutolol, l'aténolol, et le métoprolol, antagonisent les récepteurs β_1 à des doses de 50 à 100 fois inférieures à celles requises pour bloquer les récepteurs β_2 . Cette cardiosélectivité est plus prononcée à faibles doses et se perd à fortes doses (**MERIT-HF study group ; 2008**).

[Remarque : Comme la sélectivité β_1 de ces agents est perdue à des doses élevées, ils peuvent antagoniser les récepteurs β_2 .]

- **Action :**

Ces médicaments réduisent la tension artérielle dans l'hypertension et augmentent la tolérance à l'exercice dans l'angine de poitrine. L'esmolol a une demi-vie très courte en raison du métabolisme d'une liaison ester. Il est uniquement disponible par voie intraveineuse et est utilisé pour contrôler la tension artérielle ou le rythme cardiaque chez les patients gravement malades et ceux qui subissent une intervention chirurgicale ou des procédures diagnostiques. En plus de son blocage β -cardiosélectif, le nebivolol libère de l'oxyde nitrique des cellules endothéliales et provoque une vasodilatation. Contrairement au propranolol, les β -bloquants cardiosélectifs ont moins d'effets sur la fonction pulmonaire, la résistance périphérique et le métabolisme des glucides. Néanmoins, les patients asthmatiques traités avec ces agents doivent être soigneusement surveillés pour s'assurer que l'activité respiratoire n'est pas compromise. Parce que ces médicaments ont moins d'effet sur les récepteurs vasculaires périphériques β_2 , le froid des extrémités (phénomène de Raynaud), un effet secondaire commun des β -bloquants, est moins fréquent (**Poole-Wilso.P et al ; 2003**).

2.4.3. Labetalol et carvedilol : antagonistes des récepteurs α et β

Le Labetalol et carvedilol sont des β -bloquants non sélectifs avec des actions de blocage α_1 simultanées qui produisent une vasodilatation périphérique, réduisant ainsi la pression artérielle. Ils contrastent avec les autres β -bloquants qui produisent vasoconstriction périphérique initiale, et ces agents sont, par conséquent, utiles dans le traitement des patients hypertendus pour

lesquels une résistance vasculaire périphérique accrue est indésirable. Le carvedilol diminue également la peroxydation lipidique et l'épaississement de la paroi vasculaire, des effets bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque (Karen .W *et al* ; 2019).

2.5. Synthèse des bêta-bloquants

2.5.1. Propranolol (DIDERAL®)

- **Propriétés et utilisations**

C'est une poudre blanche ou presque blanche, soluble dans l'eau et dans l'éthanol. Actuellement, il est approuvé pour l'arythmie cardiaque associée à l'hypertension, l'angine de poitrine, due à l'athérosclérose coronarienne et la prophylaxie de la migraine. C'est un antagoniste non sélectif β -adrénergique et il a une affinité égale pour β_1 et β_2 récepteurs.

- **Synthèse**

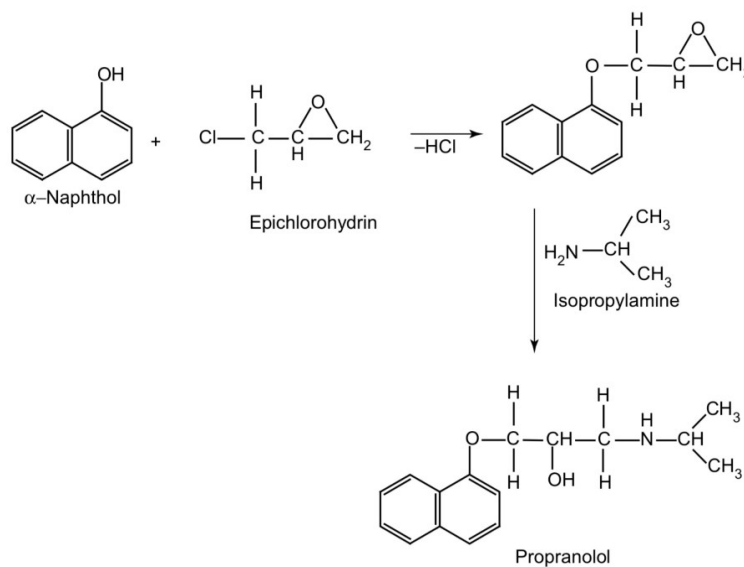


Figure 2.2. Synthèse du propranolol (V. Alagarsamy;2010).

2.5.2. Acebutalol (SECTRAL®)

- **Propriétés et utilisations**

Il s'agit d'une poudre cristalline blanche ou presque blanche, légèrement soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène, mais librement soluble dans l'eau et l'éthanol. Il est l'un des très rares β -bloquants avec ASI doux et ne provoque pas la bradycardie comme le propranolol. L'acébutalol et le bétaxolol possèdent une activité de stabilisation membranaire, mais cette activité est beaucoup plus faible que celle observée avec le propranolol (V. Alagarsamy;2010).

- **Synthèse**

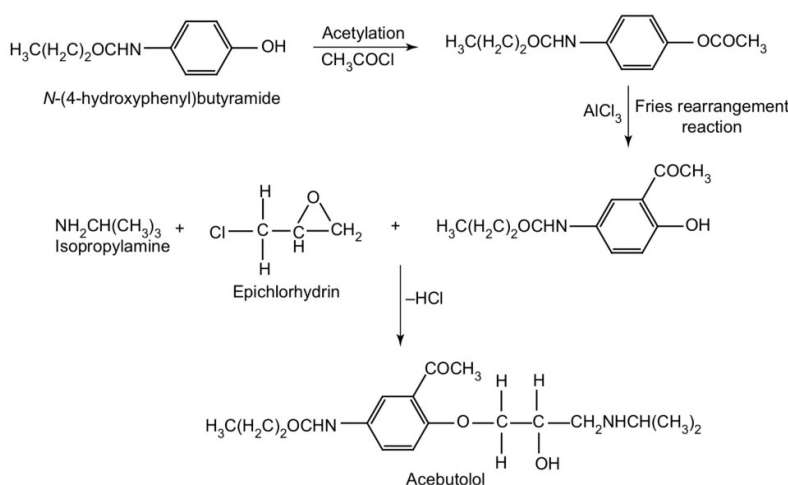


Figure 2.3. Synthèse d' Acebutalol (V. Alagarsamy;2010).

2.5.3. Atenolol (ATENOR®)

- **Propriétés et utilisations**

C'est une poudre blanche ou presque blanche, peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'éthanol. C'est un médicament sélectif β_1 avec une faible solubilité lipidique. Principalement utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle.

• Synthèse

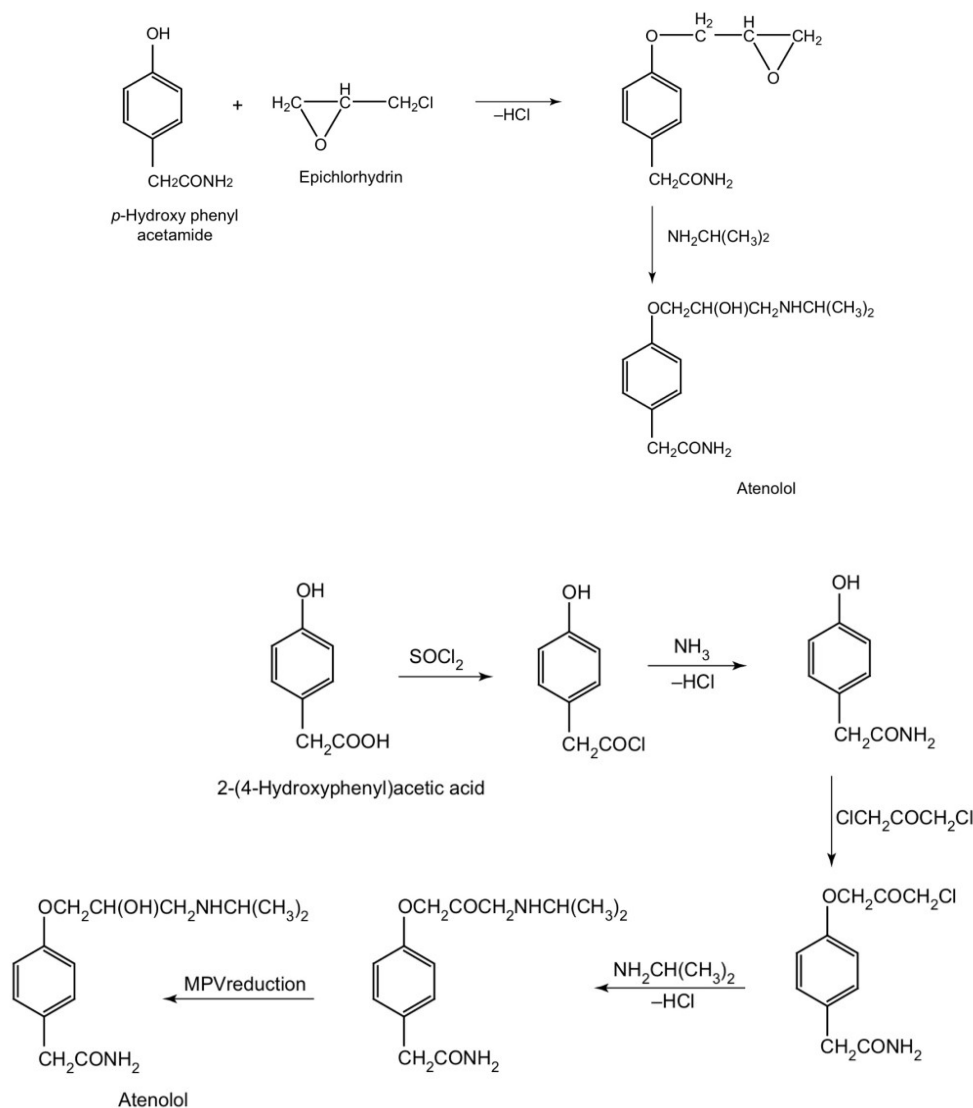


Figure 2.4. Synthèse d'Aténolol (V. Alagarsamy;2010).

2.5.4. Metoprolol (LOPRESSOR[®])

• Propriétés et utilisations

Il est blanc, inodore en poudre, amer en goût, soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, mais insoluble dans l'acétone et l'éther. C'est un antagoniste sélectif β_1 utilisé dans le traitement de l'hypertension (V. Alagarsamy;2010).

• Synthèse

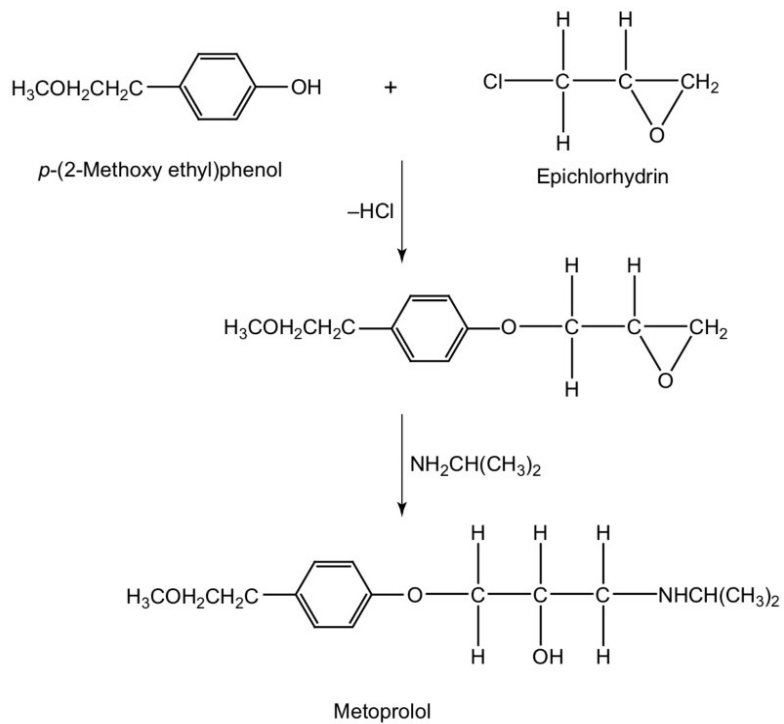
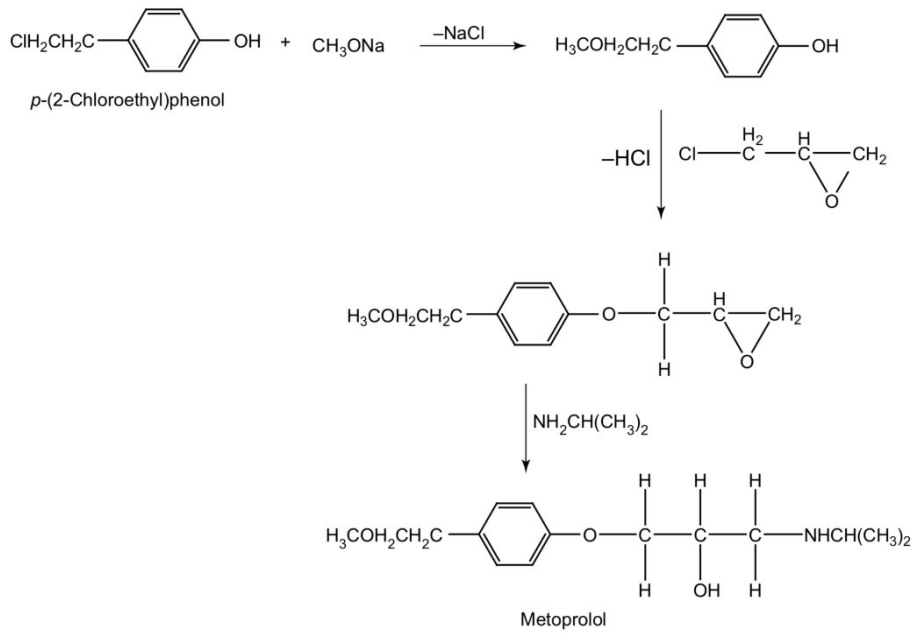


Figure 2.5. Synthèse du Métoprolol (V. Alagarsamy;2010).

2.5.5. Labetolol (TRANDATE[®])

- **Propriétés et utilisations**

C'est une poudre blanche ou presque blanche, peu soluble dans l'eau et l'alcool, mais insoluble dans le chlorure de méthylène. Le labetolol est un dérivé phényléthanolaminique qui est un inhibiteur compétitif des récepteurs adrénergiques β_1 et β_2 et du récepteur adrénergique α_1 .

Il est plus puissant β antagoniste que α antagoniste, puisqu'il a deux atomes de carbone asymétriques (1 et 1'), il existe comme un mélange de quatre isomères (V. Alagarsamy;2010).

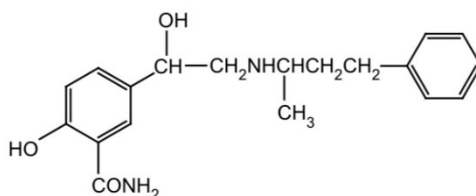


Figure 2.6. Synthèse du Labétolol

C'est le mélange qui est utilisé cliniquement dans le traitement de l'hypertension. Les différents isomères ont cependant des activités antagonistes α et β différentes.

2.5.6. Carvedilol (DILACARD[®])

Il agit sur les récepteurs β et α -adrénergiques. Seul l'isomère δ est β -bloquant, et les deux énantiomères ont une activité α -bloquante.

- **Propriétés et utilisations**

C'est une poudre cristalline blanche ou presque blanche, insoluble dans l'eau et les acides dilués, mais soluble dans l'alcool. Il montre le polymorphisme. Utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive.

• Synthèse

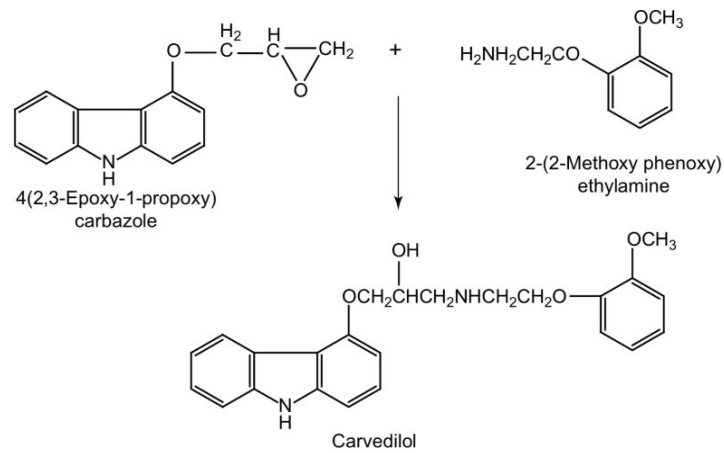


Figure 2.7. Synthèse du Carvedilol (V. Alagarsamy;2010).

2.6. Posologie

- Commencer par une faible dose et augmenter progressivement
- Si arrêt du traitement : diminution progressive de la dose et des activités physiques
- Souvent une seule prise par jour suffisante
- Posologie plus faible pour les arythmies que pour l’hypertension et l’angor.

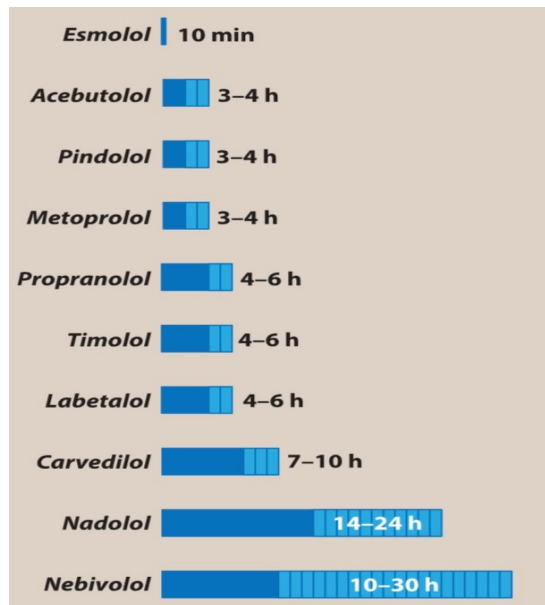


Figure 2.8 .Elimination de quelques Betabloquants (V.Alagarsamy ; 2010).

Tableau2.1. Béta-bloquants cardiosélectifs. (Talbert et al ;2013).

DCI	Spécialités	Présentations	Posologie
Acébutolol	SECTRAL®	Comprimé sécable de 200 mg Comprimé sécable de 400 mg	HTA : 200 à 400 mg/j en 1 seule prise Angor : 200 mg 3 fois /j Post-infarctus : 200 mg 2 fois /j
	SECTRAL® LP	Comprimé de 500 mg à Libération prolongée	1 comp/j le matin dans l'angor
	SECTRAL® Solution buvable	Solution buvable de 40 mg / ml	ENF : 10 à 20 mg /kg/j en 2 prises
Aténolol	TENORMINE BETATOP®	Comprimé sécable de 50 mg Comprimé sécable de 100 mg	100mg/j en 1 seule prise le matin
	BETA-ADALATE® (+ Nifédipine) TENORDATE® (+ Nifédipine)	Gélule de 50 mg	HTA : 1 gél /j (dose max :1 gél 2 fois/j)
	TENORETIC® (+ Chlortalidone)	Comprimé de 50 mg	HTA :1 comp /j en 1 prise le matin
Métoprolol	LOPRESSOR®	Comprimé sécable de 200 mg à libération prolongée	100 à 200 mg/j en 1 prise le matin (100 mg 2 fois/j en post-infarctus
	LOPRESSOR®	Comprimé sécable de 100 mg	100 à 200 mg/j en 2 à 3 prises en post- infarctus
	SELOZOK® LP	Comprimé de 23.75 mg Comprimé de 95 mg Comprimé de 190 mg	Spécialité adaptée au traitement de l'insuffisance cardiaque : à dose très progressive, de 23.75 à 190 mg/j en 1 prise le matin
	LOGROTON® (+ Chlortalidone)	Comprimé sécable de 200 mg	HTA :1 comp. /j en 1 prise le matin
	LOGIMAX® LP (+Félodipine)	Comprimé de 47.5 mg	HTA :1 comp. /j le matin

Tableau 2.2. Béta-bloquants non cardiosélectifs sans ASI (Talbert et al ; 2013).

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Propranolol	AVLOCARDYL®	Comprimé sécable de 40 mg	80 à 160 mg/j en 2 prises
	AVLOCARDYL® LP	Gélule de 160 mg à libération prolongée	160 mg/j à en 1 prise le matin

Tableau 2.3. Béta-bloquants non cardiosélectifs avec ASI (Talbert et al ; 2013).

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Pindolol	VISKEN®	Comprimé sécable de 5 mg	5 à 15 mg /j en 1 à 2 prises (jusqu'à 60 mg /j)
	VISKEN-QUINZE®	Comprimé sécable de 15 mg	
	VISKALDIX® (+Clopamide)	Comprimé de 10 mg	HTA : 1 comp/j en 1) prise le matin

Tableau 2.4. Béta-bloquants injectables. (Réserver à l'usage hospitalier) (Talbert et al ; 2013).

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies
Labétolol	TRANDATE®	Comprimé sécable de 200 mg Ampoule Injectable de 100 mg	Voie IV 1 mg/kg /min Sous ECG
Carvédilol	KREDEX®	Comprimé de 6,25, 12,5 et 25 mg	25 à 50 mg 2 fois /j

2.7. Indications – Conduite de traitement

2.7.1. Indications

2.7.1.1. Béta-bloquants par voie orale

- Hypertension artérielle.
- Prévention de la crise angineuse.

- Réduction ou prévention des troubles du rythme : tachycardies sinusales ou jonctionnelles, rythme ventriculaire élevé des fibrillations ou des flutters auriculaires (acébutolol , métoprolol , nadolol , oxprénolol , pindolol , propranolol , sotalol).
- Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdes (nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, sotalol).
- Signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (bisoprolol, métoprolol LP, carvedilol, nébivolol pour les sujets de plus de 80 ans).
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde (acébutolol, aténolol, métoprolol, propranolol, timolol).
- Traitement de fond de la migraine (propranolol, métoprolol).
- Manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque (métoprolol).
- Prévention des hémorragies par rupture des varices œsophagiennes et de leur récurrence chez les patients cirrhotiques (propranolol) (**Talbert *et al* ; 2013**).

2.7.1.2. Béta-bloquants par voie injectable

- Traitement d'urgence de l'hypertension artérielle sévère.
- Traitement d'urgence de troubles du rythme variés.
- Traitement d'urgence IV à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (aténolol) avec un relais ultérieur par la voie orale.
- Anesthésiologie (**Talbert *et al* ; 2013**).

2.7.2. Traitement.

2.7.2.1. Hypertension artérielle

les bêta-bloquants ont été utilisés comme traitement de première ligne de l'hypertension artérielle depuis la fin des années 1960 il est préférable de commencer celui-ci à doses progressives pour deux raisons : certaines hypertensions sont contrôlées de posologies moyennes qu'il est inutile de dépasser. Par ailleurs, au cours des premières semaines de traitement, il existe une chute de débit cardiaque qui peut entraîner de la fatigue (**Ihsen Zairi ;2020**).

La posologie optimale devra donc être atteinte progressivement en un mois environ ; c'est à ce stade, seulement, qu'est établi le traitement définitif. C'est-à-dire la prise unique, de préférence le matin, d'une forme à libération prolongée ou à demi-vie longue (**Talbert *et al* ; 2013**).

Dans le cas où le traitement est inefficace, une association thérapeutique est alors nécessaire ; la plus utilisée est l'association aux diurétiques.

Il est logique de préférer les bêtabloquants bêta-1 sélectif (cardio-sélectifs) chez le diabétique (moins de risques de masquer une hypoglycémie) et l'artérielle, on préférera ceux dotés d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) chez les bradycardies (entre 40 et 60 battements /min) et les artérielles (sans signes de gravité).

Certains bêtabloquants cardio-sélectifs (céliprolol) peuvent être utilisés avec prudence en cas d'asthme peu sévère (**Talbert *et al* ; 2013**).

2.7.2.2. Coronaropathies

2.7.2.2.1. Angor

Les bêtabloquants diminuent les besoins en oxygène du myocarde en réduisant la fréquence cardiaque et la contractilité. Ce sont les produits de référence de l'angor d'effort.

Il existe un véritable syndrome de servage chez les angineux ; un arrêt de traitement par un bêtabloquant chez ces derniers devrait être progressif et s'accompagner d'une réduction de l'activité physique pendant au moins 8 jours afin d'éviter des complications graves pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde et à la mort subite. Ce problème ne se pose pas en pratique chez les hypertendus (**Fauconnier.V ; 2018**).

Pour les patients sous bêtabloquants devant subir une intervention chirurgicale, le traitement doit-être maintenu, ou arrêté à la rigueur le jour ou l'intervention ; l'anesthésiste doit être prévenu : les mesures à prendre étant l'augmentation des doses de parasympholytiques en cas de bradycardie et une surveillance attentive de la volémie en cours d'intervention (**Ihsen Zairi ; 2020**).

2.7.2.2.2. Infarctus du myocarde.

Lors de la phase aigüe, l'administration très précoce par voie intraveineuse de bêtabloquants limiterait la taille de la nécrose, diminuerait la fréquence des récives et réduirait la mortalité.

2.8. Effets indésirables :

Tableau 2.6. les effets indésirables des bêtabloquants (Fauconnier.V ; 2018).

Bénins et fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Asthénie transitoire • Bradycardie asymptomatique • Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée • Insomnies, cauchemars • Extrémités froides • Dysfonction érectile
Imposent l'arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Bradycardie sévère • Chute tensionnelle • Insuffisance cardiaque • Bloc auriculo-ventriculaire • Aggravation des artérites et phénomènes de Raynaud • Bronchospasme • Hypoglycémie • Eruptions cutanées

2.9. Contre- indications des bêtabloquants

- Hypersensibilité aux bêtabloquants ou à tout produit ou traitement ayant auparavant provoqué une réaction anaphylactique.
- Blocs auriculo-ventriculaires (BVA) de 2° et 3° non appareillés.
- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée.
- Asthme. (même les bêtabloquants peuvent provoquer une crise d'asthme)
- Bradycardie importante (< 50/min avant traitement), hypotension artérielle sévère.
- Phénomène de Raynaud (sauf pour les bêtabloquants à activité sympathomimétique intrinsèque) (Ihsen Zairi ; 2020).



CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES MÉTA- ANALYSES

Nous désirons étudier à travers cette méta-analyse la relation entre les bêtabloquants et les patients atteints d'un cancer du poumon. Nos recherches ont été effectuées entre décembre 2021 et mai 2022 à partir des bases de données : Pub Med, Science Direct et Google Scholar en combinant les mots clés suivants : betablockers, Lung cancer, effect of betablockers, propranolol, aténolol.

Notre étude a été effectuée sur 25 articles où nous avons tenu compte de l'année de

publication, en ne sélectionnant que des articles parus dans les quinze dernières années.

Nous avons éliminé les articles qui ne traitent pas le sujet abordé : Absence du nombre des patients sous traitement, l'article même est une méta-analyse, absence d'efficacité du traitement, Absence de la dose des BB, ne pas mentionner le traitement utilisé. Alors que le reste des articles a été sélectionné selon les critères présentés dans la *Figure 3.1*.

Pour choisir les articles nous avons tenu compte du type de revue, la langue de l'article (anglaise ou française), de la structure de l'article IMRD, de la pertinence du résumé et donc l'objectif, de la méthode et des résultats des études. Nous avons eu beaucoup de difficultés à trouver ces articles. En effet, certains articles nous semblaient très intéressants mais ne respectaient pas nos critères de sélection. Nous avons donc utilisé leurs références bibliographiques pour affiner notre recherche.

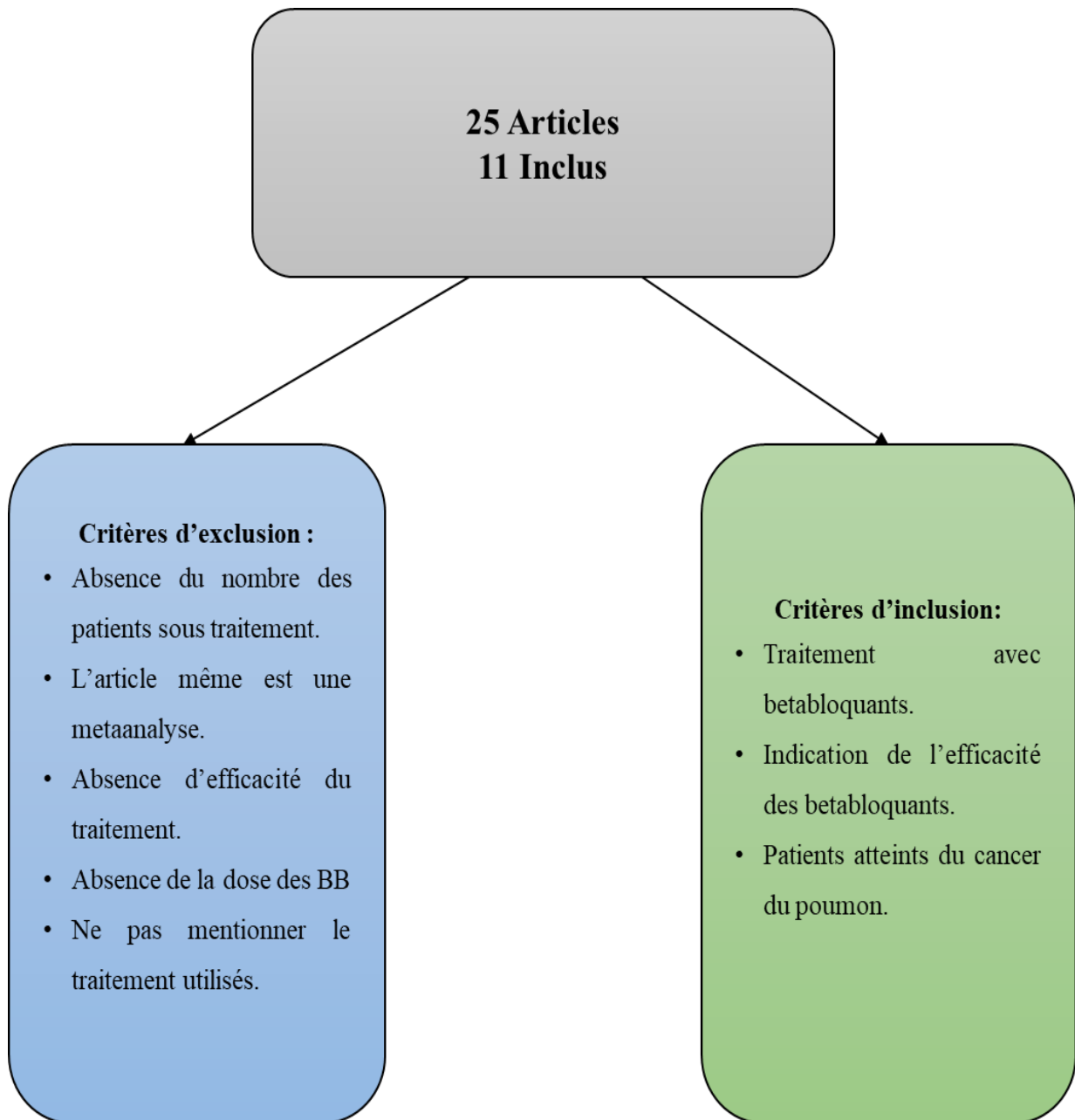


Figure 3.1. Schéma présentatif des critères inclus et exclus dans la méta- analyse.

3.1.Critères de jugement

Nous avons décidé dans notre travail d'étudier l'effet des bêtabloquants sur les critères :

3.2.Extraction des données

Lorsque les données sont disponibles sous forme de tableaux dans l'article, l'extraction est assez simple. Afin d'exploiter les résultats (binaires ou continues) d'une étude, nous avons besoin, pour chaque groupe « avec bêtabloquant » et « sans bêtabloquant » :

3.2.1. Données binaires

- Du nombre des patients de chaque groupe ;
- Du nombre des patients positifs pour le critère considéré (ce nombre peut être calculé à partir d'un pourcentage).

3.2.2. Données continues

- Du nombre des patients de chaque groupe ;
- De la moyenne pour chaque groupe ;

3.3.Etudes statistiques

Nous présentons ici les choix concernant la partie statistique de la méta-analyse qui ont été réalisés lors de l'élaboration du protocole.

3.3.1. Logiciel utilisé

Nous avons utilisé le logiciel Revman 5.4.1 élaboré par le Cochrane Collaboration Center, et disponible gratuitement sur le site de cette association (<https://community.cochrane.org>). RevMan 5.4.1 fonctionne sous Windows®. Ce logiciel ne permet de réaliser que deux types de graphiques (Forest plots et Funnel plots), mais il s'agit des deux types de graphiques indispensables et suffisants. Le choix de ce logiciel a été réalisé pour des raisons pratiques (gratuité, et travail hors connexion Internet).

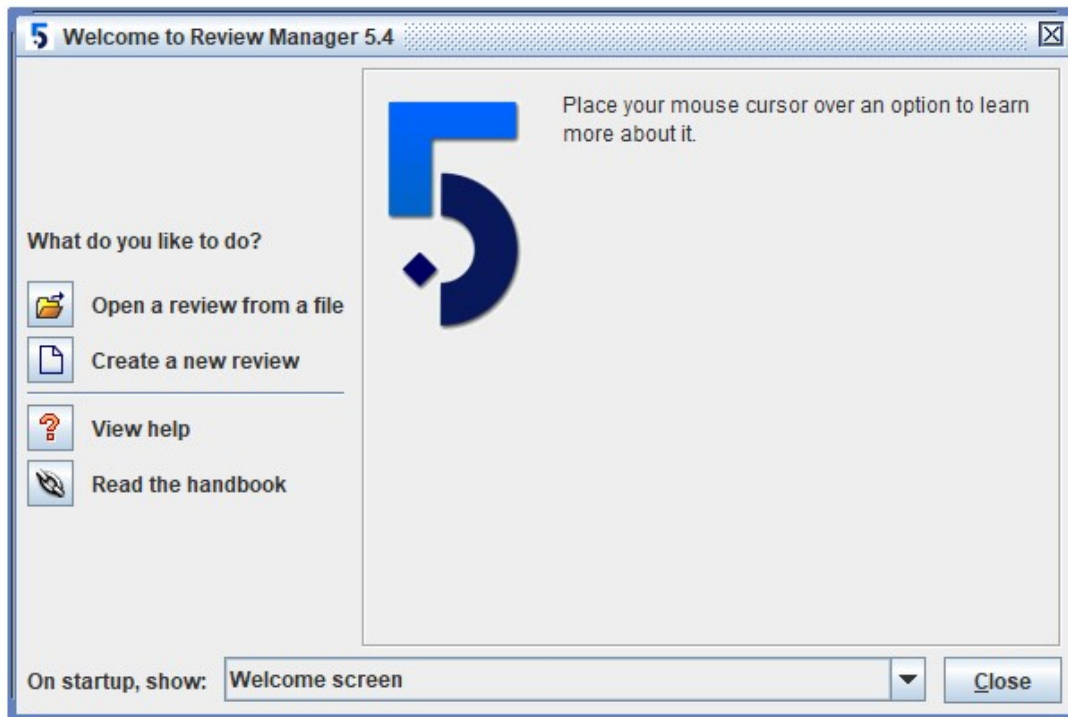


Figure 3.2. Images présentatives du logiciel Revman 5.4.1.

3.3.2. Critères de jugement, types de données utilisées et calculées

Nous avons décidé dans notre protocole de réaliser dans un premier temps une méta-analyse globale, et plusieurs méta-analyses en sous-groupes, afin d'étudier l'importance des critères de jugements et leurs variables.

3.3.2.1. Données binaires

La présence ou l'absence des bêtabloquants chez les patients sont des données binaires. Nous avons choisi d'utiliser le risque relatif (RR) de la présence des bêtabloquants pour exprimer l'efficacité des bêtabloquants chez les patients atteints d'un cancer du poumon, car cette valeur est plus facile à interpréter que l'odds ratio.

3.4. Enquête épidémiologique

Notre méta-analyse a été suivie par une enquête régionale dans divers établissements de santé :

- Centre anti-cancéreux Batna.
- Centre hospitalier universitaire (CHU) Constantine service anti-cancéreux.
- Hôpital Ahmed Ben Bela.

Pour déterminer l'utilisation des bêtabloquants dans les protocoles du traitement des patients atteint du cancer des poumons pour cela un questionnaire de collecte d'information a été adapté dans les tableaux suivants.

Tableau 3.1. Patients atteints du cancer du poumon service anti-cancéreux Batna.

Code Patient	Age	sexe	KPS	Stage clinique	Histologie tumorale	Utilisation simultanée de la chimiothérapie	Dose de la radiothérapie	Comorbidités	Traitement par bêtabloquants	Autres médicaments
1	58 ans	Homme	1-2	Stade 3A	ADK	CARBOPLATIN E TEVA TAXOL ZOMETA	/	/	/	/
2	72 ans	Femme	1-2	Stade 3A	ADK	CARBOPLATIN E TEVA TAXOL	/	Allergique	/	/
3	79 ans	Femme	1-2	Stade 3A	ADK	ALIMTA DENO	/	Thyroïde	/	LEVOTHYROX DUPHALAC B9
4	58 ans	Homme	1-2	Stade 3A	ADK	TAXOL	/	Anémique	/	/
5	62 ans	Femme	2-3	Stade 4	ADK	DENO NAVELBINE	/	Diabétique	/	INSULINE
6	51 ans	Homme	1-2	Stade 4	ADK	DOCETAXEL	/	HTA	Oui	/

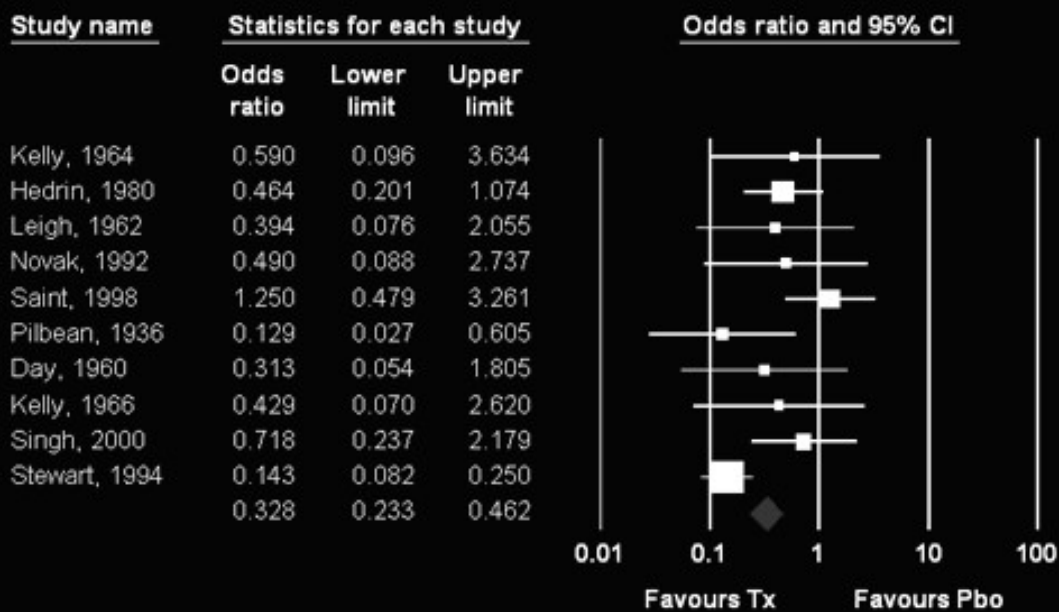
Tableau 3.2. Patients atteints du cancer du poumon service anti-cancéreux CHU Constantine.

Code Patients	Age	Sexe	KPS	Stage clinique	Histologie tumorale	Utilisation simultanée de la chimiothérapie	Dose de la radiothérapie	Comorbidités	Traitement par bétabloquants	Autres médicaments
01	41 ans	Homme	1-2	Stade 3A	ADK	Chimiothérapie Actuellement	Oui	/	/	/
02	57 ans	Homme	1-2	Stade 4	ADK	Chimiothérapie Actuellement	/	/	/	/
03	69 ans	Homme	1-2	Stade 4	ADK	Chimiothérapie Actuellement	/	/	/	/
04	50 ans	Homme	1-2	Stade 4	ADK	Chimiothérapie Actuellement	/	/	/	/
05	68 ans	Homme	3-2	Stade 4 Décéder	ADK	/	/	Diabétique (tôt de glycémie)	/	Glucophage

Tableau 3.3. Patients atteints d'un cancer du poumon service chimiothérapie Hôpital Ahmed Ben Bela.

Code Patients	Age	Sexe	KPS	Stage Clinique	Histologie Tumorale	Utilisation Simultanée de La Chimiothérapie	Dose de la Radiographie	Comorbidités	Traitement par Beta Bloquants	Autres Médications
01	53	H	1-2	T4N1M2	Non à petite cellule	OUI	/	/	/	/
02	56	H	1-2	T4N1M0	Carcinome différencié	OUI	/	/	/	/
03	67	H	1-2	T3N1M1	Non à petite cellule	OUI	/	HTA SYNDROME CORONARIEN AIGU	/	/
04	53	F	1-2	T1N0M0	A petite cellule	OUI	/	/	/	/
05	55	F	1-2	T2N0M0	Carcinome différencié	OUI	/	HTA	/	AMLOR

Impact of Treatment on Mortality



Meta Analysis

CHAPITRE IV : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

4.1.Effet des bêtabloquants sur le cancer du poumon

Nous avons dans un premier temps réalisé une méta-analyse globale pour avoir l'impact des bêtabloquants sur le cancer des poumons en utilisant tous les essais en modèle aléatoire et fixe

4.1.1. Méta-analyse globale avec et sans bêtabloquants

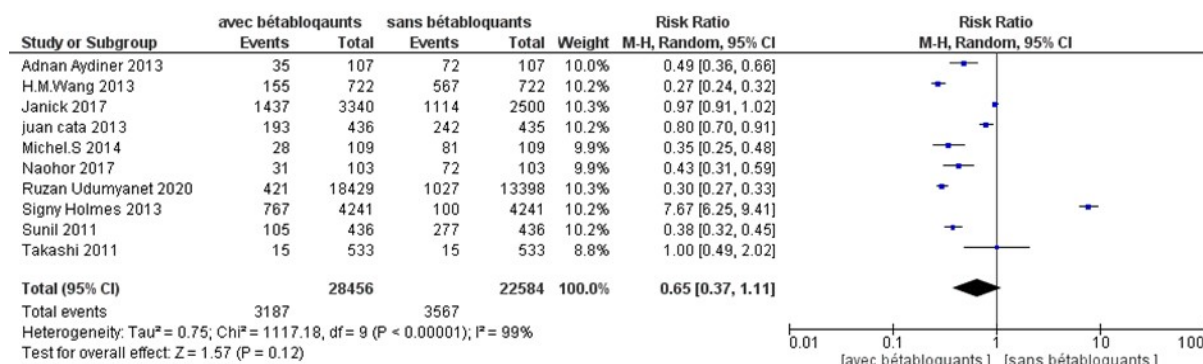


Figure 4.1. Forest plot en modèle aléatoire globale.

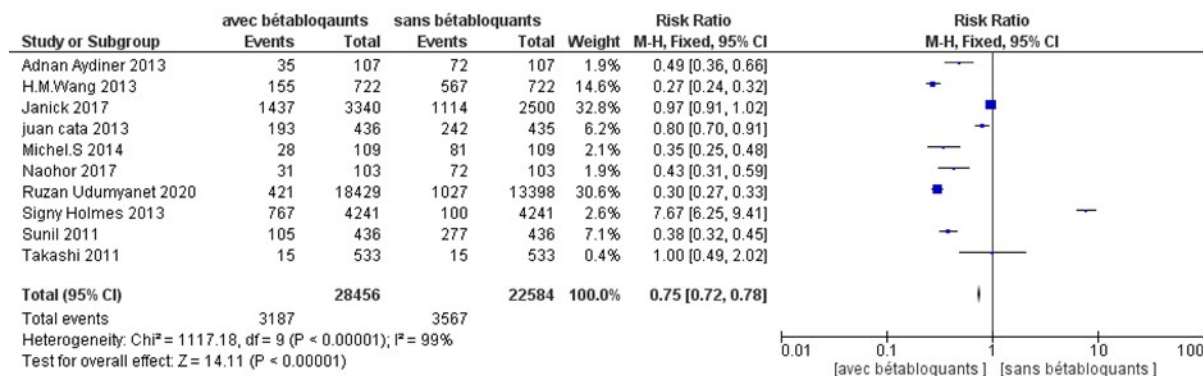


Figure 4.2. Forest plot en modèle fixe globale.

D'après les résultats statistiques de notre étude, L'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le « P » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001, et même la valeur I² est égale à 99%. Remarquons tout d'abord que le modèle aléatoire prend en compte l'hétérogénéité dans le calcul du risque relatif, mais il ne permet ni d'éliminer ni d'expliquer cette hétérogénéité.

Le risque relatif (RR) calculé avec le modèle aléatoire (RR =0,65 ; IC= [0,37 1,11]) est assez proche de celui calculé avec le modèle fixe RR= 0,75 IC (0.72 0.78) , cela signifie, que l'effet

des bêtabloquants chez les patients atteints au cancer du poumon que l'on a étudié est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale ; si ce n'est pas le cas, cela signifie que l'on a calculé un effet qui ne correspond à aucune situation réelle.

Nous avons également constaté que, l'hypothèse nulle du test d'association est acceptée ($P=0,12$), ce qui signifie que l'effet des bêtabloquants sur le cancer des poumons est statistiquement significatif, en outre le RR pour cette analyse est de 0.65 IC= (0.37 1.11) cela signifie que les patients qui prennent des bêtabloquants ayant une chance d'être traités par 0.65 ou bien les patients qui prennent des bêtabloquants ayant 65% d'échec d'être non traités.

Cette méta-analyse résume 11 études actuellement publiées sur le lien entre l'utilisation de bêta- bloquants et le pronostic du cancer dans un large éventail de régions géographiques. Cependant, l'utilisation de bêta-bloquants était significativement corrélée avec (RR= 0.65 IC= (0.37 1.11), $I^2= 99\%$).

Comme les patients inclus dans les essais cliniques différaient par étapes, par thérapies, etc., l'hétérogénéité était inévitable. Nous avons ensuite procédé à une analyse de sous-groupes. Il est intéressant de noter que l'utilisation de bêtabloquants est associée à une amélioration de la survie que chez les patientes atteintes d'un cancer des poumons.

Nous formulons ensuite quelques hypothèses sur les raisons possibles de cette conclusion. Des études précliniques ont suggéré que les β -bloquants jouent un rôle anticancéreux dans de multiples types de cancers en ciblant la voie de signalisation β -adrénergique.

β -bloquants peuvent inhiber de multiples processus de progression tumorale et de métastases, y compris l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales, la migration, l'invasion, ainsi que la résistance à l'angiogenèse tumorale et aux métastases. Comme les maladies cardiovasculaires sont courantes dans la population, les patients atteints de cancer reçoivent fréquemment des médicaments cardiovasculaires, y compris des bêta-bloquants.

Notre étude présente plusieurs points forts comparativement aux méta-analyses précédentes. Premièrement, notre analyse actuelle a révélé une conclusion principale complètement différente des méta-analyses précédentes, à savoir qu'il y avait lien entre l'utilisation de bêta-bloquants et le pronostic du cancer. Deuxièmement, nous avons inclus 11 études portant sur 32459 patients, ce qui représente un grand nombre de patients. troisièmement, nous avons discuté de presque toutes les variables qui pourraient décrire le résultat de la survie.

4.2.Effet des bêtabloquants sur le cancer du poumon (méta analyse en sous-groupe)

Les méta-analyses en sous-groupes devraient nous permettre d’identifier à présent les facteurs de variation les plus importants de cet effet. Si l’un des facteurs de variabilité identifiés permet de scinder les études en sous-groupes tous homogènes, cela nous permettra d’identifier la source d’hétérogénéité prépondérante.

Nous avons constitué Cinq sous-groupes pour l’étude de ce facteur de variation :

4.2.1. Patients diabétiques avec et sans aténolol

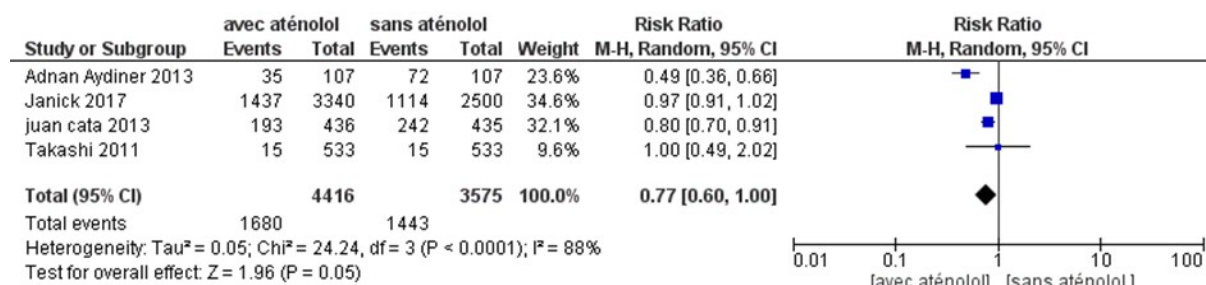


Figure 4.3. Forest plot aléatoire obtenu des patients diabétiques.

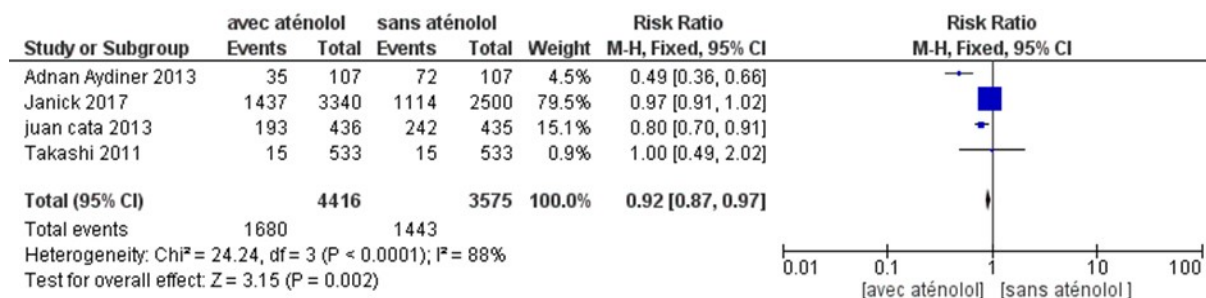


Figure 4.1. Forest plot fixe obtenu des patients diabétiques.

Selon les résultats de notre Forst plot, l’hypothèse d’homogénéité est rejetée aussi pour cette analyse : le « p » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001, et même la valeur I² est égal à 88%. Nous avons constaté que, même le recours au modèle aléatoire n’a pas permis d’éliminer l’hétérogénéité (voir annexe pour le modèle fixe). Ainsi, le risque relatif (RR) calculé avec le modèle aléatoire (RR =0,77 ; IC = 0.60 1.00]) est assez proche de celui calculé avec le modèle fixe , cela signifie, que l’effet de l’aténolol sur le cancer des poumons que l’on a étudié est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale.

Nous avons également remarqué que, l’hypothèse nulle du test d’association est rejetée ($P < 0.0001$) ce qui signifie que les patients qui prennent aténolol ont un effet significatif sur le cancer des poumons. En effet, le RR pour cette analyse est 0.77, cela signifie que l’effet de l’aténolol sur le cancer des poumons multiplie leur « chance » d’être traités par 0.77 par rapport aux celles qui ne prennent pas l’aténolol

Parmi les bêtabloquants sélectifs l’aténolol a été utilisé dans le traitement anti-cancéreux dont des études similaires ont montrés les données des patients qui sont réparties en trois groupes : les patients n’ayant pas reçu des bêtabloquants, ceux ayant reçu des bêtabloquants non sélectifs (propranolol, carvedilol, labétalol ou nadolol) et ceux ayant reçu des bêtabloquants sélectifs (métoprolol, aténolol ou bisoprolol) (Juan P cata ;2013).

L’aténolol peut masquer certains symptômes de l’hypoglycémie (palpitations et accélération du cœur essentiellement), il a trois propriétés pharmacologiques : activité bêtabloquante bêta-1 cardio-sélective, effet anti rythmique et absence de pouvoir agoniste partiel (ou d’activité sympathomimétique intrinsèque).

Pour cela l’aténolol est destiné aux personnes qui souffrent des hypoglycémies et des tumeurs broncho-pulmonaires.

4.2.2. Patients hyper-tendus avec et sans propranolol

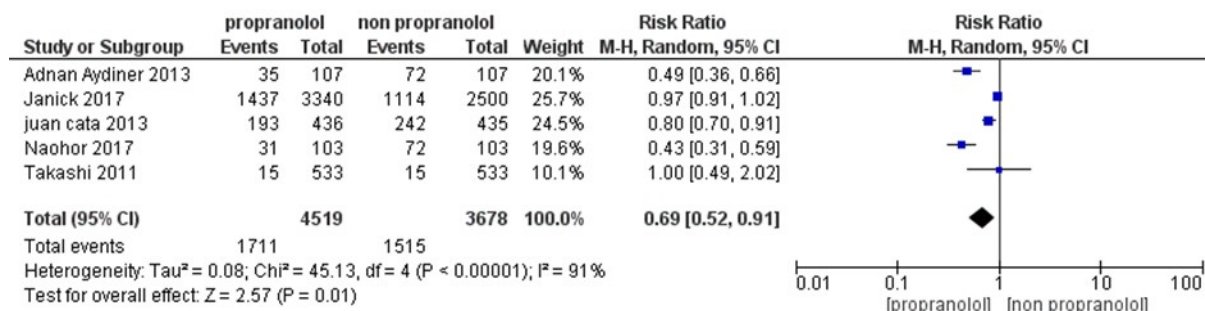


Figure 4.2. Forest plot aléatoire obtenu des patients hyper-tendus.

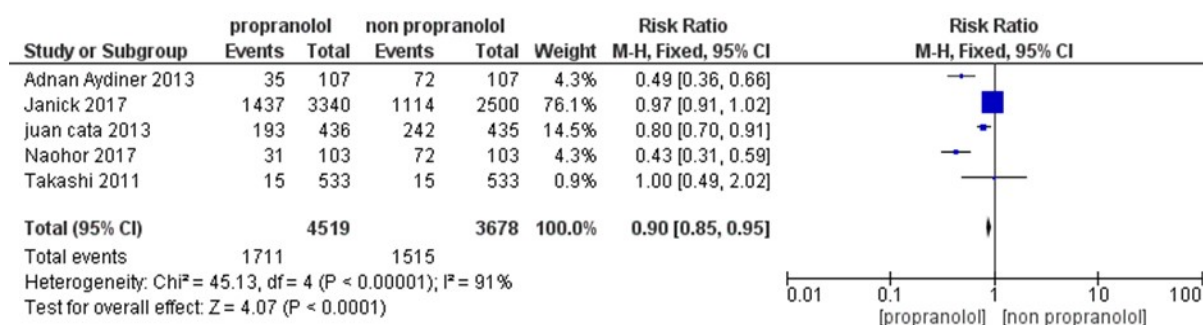


Figure 4.6. Forest plot fixe obtenu des patients hyper-tendus.

Selon les résultats de notre Forst plot, l'hypothèse d'homogénéité est rejetée aussi pour cette analyse : le « p » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001, et même la valeur I² est égal à 91%. Nous avons constaté que, même le recours au modèle aléatoire n'a pas permis d'éliminer l'hétérogénéité (voir le modèle fixe).

Ainsi, le risque relatif (RR) calculé avec le modèle aléatoire (RR =0,69 ; IC = (0.52 0.91)) est proche de celui calculé avec le modèle fixe, cela signifie, que l'effet de l'propranolol que l'on a étudié est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale.

Nous avons également remarqué que, l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (P<0.00001) ce qui signifie que les patients qui prennent propranolol ont un effet significatif sur le cancer des poumons. En effet, le RR pour cette analyse est 0.69, cela signifie que l'propranolol multiplie leur « chance » d'être traités par 0.69 aux patients qui l'ont pris par rapport à ceux qui ne le prennent pas.

les patients qui prennent propranolol ont un effet significatif sur le cancer des poumons et il multiplie leurs chances d'être traités, d'autres études ont montrés une homogénéité par rapport à nos résultats, le propranolol a un effet anti-cancéreux sur les patients atteints du cancer des poumons et d'autres études similaires ont montrés une homogénéité par rapport à nos résultats.

(Wang et al ;2013) ont utilisés 722 patients dont 155 ont été traités par divers catégories de bêtabloquants divisés en sous-groupes dont 4 patients sous propranolol ils ont trouvés que le propranolol peut inverser la prolifération des cellules NSCLC causée par la nicotine grâce à une régulation coopérative des récepteurs nicotiques et bêta-adrénergiques

Un certain nombre d'études in vitro ont montré que les bêta-bloquants, en particulier le propranolol, ont des propriétés antiprolifératives, anti migratoires et cytotoxiques dans l'adénocarcinome du poumon, le carcinome du côlon, le carcinome du sein, le carcinome du nasopharynx, le cancer de l'ovaire, le cancer du pancréas et les cellules cancéreuses gastriques (Juan P cata MD ;2013).

le Propranolol pourrait agir sur la migration, l'invasion tumorale et sur l'angiogenèse tumorale par inhibition de la voie de l'AMPc- PKA, sur le rétablissement de l'apoptose par diminution de l'activation de l'adhésion focale kinase (FAK).

Il pourrait aussi neutraliser le phénomène de métastase en inhibant la signalisation bêta-adrénergique sur les macrophages, pourrait agir positivement dans la réponse antitumorale par une chimio sensibilisation (ALFONSO Aurélie ;2019).

4.2.3. Hommes et femmes avec et sans isoprolol

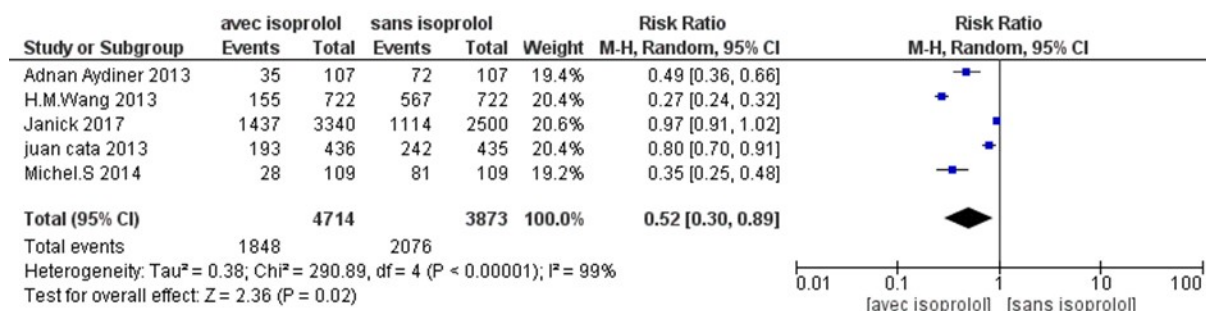


Figure 4.7. Forest plot aléatoire obtenu des patients hommes et femmes.

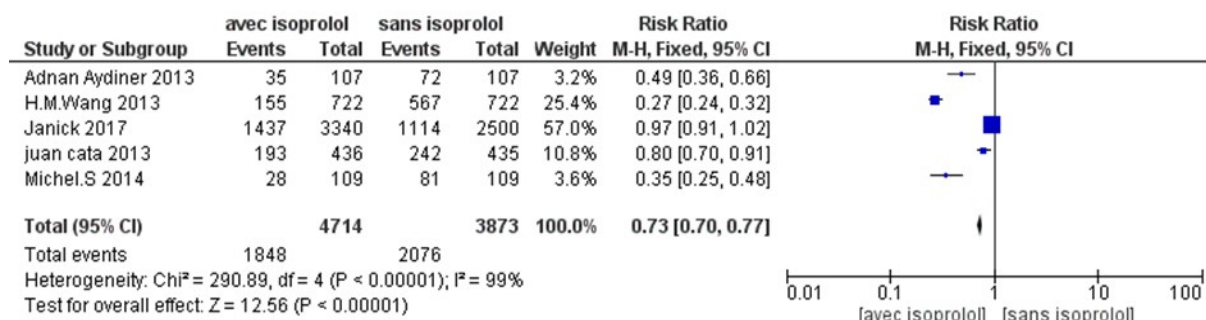


Figure 4.3. Forest plot fixe obtenu des patients hommes et femmes.

Selon les résultats de notre Forst plot, l'hypothèse d'homogénéité est rejetée aussi pour cette analyse : le « p » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001, et même la valeur I² est égal à 99%. Nous avons constaté que, même le recours au modèle aléatoire n'a pas permis d'éliminer l'hétérogénéité (voir le modèle fixe). Ainsi, le risque relatif (RR)

calculé avec le modèle aléatoire (RR =0,52 ; IC = (0.30 0.89)) est proche de celui calculé avec le modèle fixe (voir annexe), cela signifie, que l'effet de l'isoprolol sur le cancer des poumons que l'on a étudié est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale.

Nous avons également remarqué que, l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (P<0.0001) ce qui signifie que les patients qui prennent isoprolol ont un effet significatif sur le cancer des poumons. En effet, le RR pour cette analyse est 0.52, cela signifie que les hommes et les femmes qui prennent l'isoprolol multiplient leur « chance » d'être de guérit par 0.52 par rapport aux patients qui ne le prennent pas.

D'après nos résultats on a trouvé que l'isoprolol intervient dans plusieurs types du cancer et d'autres recherches ont confirmé que l'isoprolol joue un rôle essentiel dans le cancer du poumon en intervenant dans la signalisation bêta-adrénergique qui joue un rôle important dans l'initiation et la progression du cancer, en affectant l'inflammation, l'angiogenèse, l'apoptose, la migration cellulaire, la réparation des dommages à l'ADN et la transition épithéliale mésenchymateuse (Cole et sood ;2012).

4.2.4. Patients sous aspirine avec et sans labétolol

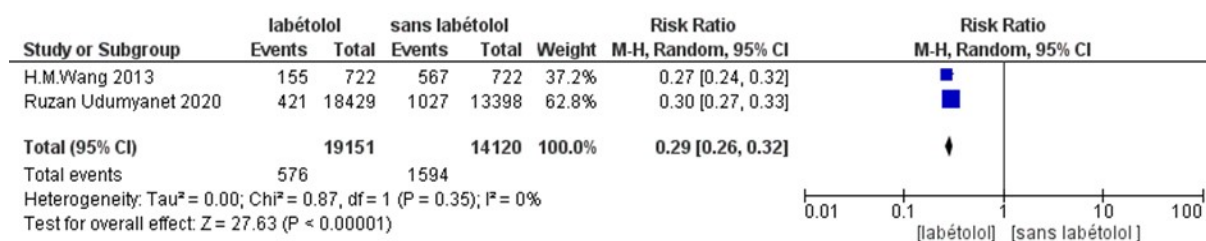


Figure 4.4. Forest plot aléatoire obtenu des patients sous aspirine.



Figure 4.10. Forest plot fixe obtenu des patients sous aspirine

Selon les résultats de notre Forst plot, l'hypothèse d'homogénéité est acceptée pour cette analyse (P= 0.35, I²= 0%).

Nous avons également remarqué que, l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (P<0.0001) ce qui signifie que labétolol a un impact hautement significatif sur le cancer des poumons. En effet, le RR pour cette analyse est 0.29 avec un intervalle de confiance de (0.26, 0.32), cela signifie que les patients sous aspirine qui prennent labétolol leur « chance » d'être de guérir est multiplié par 0.29 par rapport à ceux qui ne le prennent pas.

On constate que labétolol abaisse la pression artérielle en bloquant les récepteur alpha-adrénergique des artérioles, ce qui réduit la résistance périphérique de plus le bêta-blocage concomitant protège le cœur contre la transmission du sympathique réflexe, et des recherches similaires on prit de 722 patients dont 155 ont pris labétolol pour traiter une hypertension préexistante ou une maladie coronarienne chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

Enfin le labétolol exercée à forte posologie un effet stabilisant de membrane a l'origine de son activité anesthésique locale.

4.2.5. Patients sous statine avec et sans sotalol

Figure 4.5. Forest plot aléatoire obtenu des patients sous statine

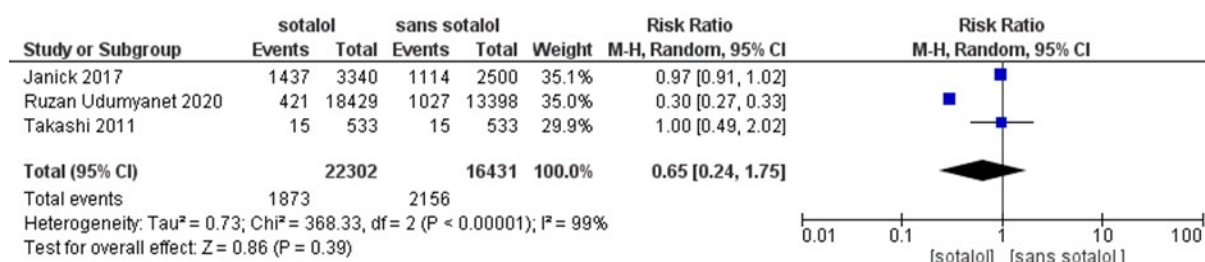


Figure 4.6. Forest plot aléatoire obtenu des patients sous statine.



Figure 4.7. Forest plot fixe obtenu des patients sous statine.

Selon les résultats de notre Forst plot, l'hypothèse d'homogénéité est rejetée aussi pour cette analyse : le « p » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001, et même la valeur I^2 est égal à 99%. Nous avons constaté que, même le recours au modèle aléatoire n'a pas permis d'éliminer l'hétérogénéité (voir le modèle fixe). Ainsi, le risque relatif (RR) calculé avec le modèle aléatoire (RR =0,65 ; IC = (0.24 1.75)) est proche de celui calculé avec le modèle fixe (voir annexe), cela signifie, que l'effet du sotalol sur le cancer des poumons que l'on a étudié est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale.

Nous avons également remarqué que, l'hypothèse nulle du test d'association est acceptée ($P < 0.0001$) ce qui signifie que les patients qui prennent sotalol ont un effet significatif sur le cancer des poumons. En effet, le RR pour cette analyse est 0.65, cela signifie que les cancéreux qui prennent sotalol leur « chance » d'être de guérir est multiplié par 0.65 par rapport à ceux qui ne le prennent pas.

Du fait des propriétés du Sotalol bêtabloquants il joue un rôle d'un agent protecteur anticancer de la prostate (Igc international journal of cancer.,2015), ainsi qu'il diminue la force de contraction cardiaque et un ralentisseur de vitesse de conduction auriculoventriculaire et c'est un antiarythmique, et aussi d'autres études ont utilisés dans les quatre mois qui précède le diagnostic, 1437 (43%) de tous les patients ont pris des β -bloquants. Les β -bloquants sélectifs ont été utilisés plus fréquemment (38 %) que les β -bloquants non-sélectifs (5 %) parmi tous les patients éligibles. Le métoprolol était l'ingrédient actif le plus utilisé (20 %), suivi du bisoprolol et de l'aténolol (chacun 8 %) et du sotalol (3 %) (**Janick ;2017**), ils ont trouvé que le sotalol est associés à une diminution de la mortalité par cancer.

Conclusion

Conclusion

Au terme de cette étude on conclut que le cancer du poumon est traité par des thérapies de multimodalités. Le traitement loco-régional est le traitement principal, avec chirurgie et/ou radiothérapie et une chimiothérapie qui est souvent associée à ces traitements ainsi que les bêtabloquants qui ont un effet bradycardisant antihypertenseur et un effet anti-rythmique sur les patients atteints du cancer du poumon et un terrain sous-jacent.

Plusieurs essais ont comparé les différentes combinaisons de traitements. Une méta-analyse en réseau permet d'effectuer une analyse groupée de tous ces essais randomisés, nous avons étudié à travers cette démarche scientifique l'efficacité de quelques bêtabloquants qui touchent le cancer du poumon.

Nous confirmons à travers ce travail que 65% des patients prennent plusieurs catégories de bêtabloquants $RR= 0.65$, $IC (0.37 \ 1.11)$ dans les patients sous bêtabloquants sont les plus fréquents que ceux qui ne sont pas traités avec ainsi le métoprolol est le bêtabloquant le plus utilisé par rapport aux autres catégories dans nos articles à travers cette méta-analyse notre étude a permis de dégager certaines connaissances concernant la présence et l'absence des bêtabloquants chez les patients atteints du cancer.

D'après notre expérience pendant l'enquête épidémiologique la moyenne d'âge des patients atteints du cancer du poumon est entre 50-70 ans.

Le cancer du poumon reste une affection fréquente, grave, de diagnostic très tardif posant un véritable problème de diagnostic et thérapeutique qui nous impose une réflexion raisonnable pour une meilleure prise en charge.

Références

Référence

- A. Mansuet-lupo ; Influence des caractéristiques morphologiques et mutationnelles des carcinomes pulmonaires sur leur environnement immunitaire et leur pronostique ; thèse de doctorat ; UNIVERSITE PARIS DESCARTES ;2014.
- Andrade RS (2010) Relevance of endobronchial ultrasonography to thoracic surgeons. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 22: 150–4.
- Aydiner.A,2013. Does Beta-blocker Therapy Improve the Survival of Patients with Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <http://dx.doi.org/10.7314/APJC>.
- Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009 ;9(7) :463–75.
- Benjamin.M. Conséquences de l'asymétrie et de la compliance des bronches sur les propriétés hydrodynamiques du poumon, Applications à la kinésithérapie respiratoire. Thèse de doctorat. l'Université Côte d'Azur ;2021.
- Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4):399– 406.
- Boucek, R. J., Kirsh, A. L., Majesky, M. W. & Perkins, J. A. Propranolol Responsiveness in Vascular Tumors Is Not Determined by Qualitative Differences in Adrenergic Receptors. *Otolaryngol Head Neck Surg*149, 772–776 (2013).
- Brett GZ (1968) The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*, 23:414–20.
- Broderick SR, Meyers BF (2012) PET Staging of mediastinal lymph nodes in thoracic oncology. *Thorac Surg Clin*, May; 22(2): 161–6
- Bruce N, Dherani M, Liu R, Hosgood HD, Sapkota A, Smith KR, et al. Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study. *Thorax* 2015;70(5):433–41.
- Chater.A ; cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique ; thèse de doctorat en médecine ;Université Abou bekr Belkaid Tlemcen ;2014.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899–909.

Références

- Collin de l'Hortet A, Gilgenkrantz H, et al. EGFR: A Masterpiece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration, EGFR: A Masterpiece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration. *International Journal of Hepatology*, *International Journal of Hepatology* 2012;2012, 2012: e476910.
- Cortot AB. Traitements ciblés et immunothérapie : quel apport en pratique ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2015 ;7(1) :51–62.
- D. William et al; WHO Classification of tumors of the lung, Pleura, thymus, and heart; International Agency for research on cancer (IARC) ;2015;11.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. (2007) ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Jul; 32(1): 1–8.
- Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605–44.
- Dwamena BAB, Sonnad SSS, Angobaldo JOJ, Wahl RLR (1999) Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*, Nov 1; 213(2):530–6.
- Evans WK, Osoba D, Feld R, Shepherd FA, Bazos MJ, DeBoer G. Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3(1):65–71.
- F. Martin ; le cancer broncho-pulmonaire dans le département de la réunion caractéristiques cliniques et démographiques ; thèse de doctorat ; UNIVERSITE DE BORDEAUX ;2016.
- Faculté de médecine CHU de Constantine, cour d'anatomie, Les poumons, les plèvres et segmentation pulmonaire.
- Fauconnier.V ; interet d'un protocole de titration des bétabloquants visant a optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque a fraction d'éjection altérée en soins primaires ;thèse de docteur en médecine ;université de Bordeaux ;2018 .
- Freudenberg LS, Rosenbaum SJ, Beyer T, Bockisch A Antoch G (2010) PET versus PET/CT dual-modality imaging in evaluation of lung cancer. *Thorac Surg Clin*, Feb; 20(1): 25–30.
- Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, et al. (1984) Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *American Review of Respiratory Disease*, 130: 549–54.
- Gaissert HA (2003) Primary tracheal tumors. *Chest Surg Clin N Am*, 13: 247–56.

Références

- Geffin B, Grillo HC, Cooper JD, et al. (1971) Stenosis following tracheostomy for respiratory care. *JAMA*, 216: 1984–8.
- Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Giraud P, et al. *Cancer Radiother.* 2016 septembre ;20 Suppl : S147-56. doi : 10.1016/j.canrad.2016.07.009. Epub 2016 août 8. *Cancer Radiother.* 2016. PMID : 27516052 Français.
- H. M. Wang;2012. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. <http://annonc.oxfordjournals.org/> at University of Birmingham on March 22, 2015.
- H. Rouvière. *Anatomie Humaine ; Tome 2 Tronc.* Masson.1981 ;285-290.
- Hadjoukari.F ; *Cancer du poumon : 4.774 cas par an en Algérie ; Nutribio ; 2012.*
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70.
- Heine Hansen. *Textbook of Lung Cancer.* Informa Healthcare 2008;76.
- Hollingsworth HM (1987) Wheezing and stridor. *Clin Chest Med*, 8: 231–40.
- hsen Zairi.les bétabloquants : etat actuel des connaissances.*Cardiologie Tunisienne.*2020 .
- Ian Hunt, Martin M. Muers, Tom Treasure. *ABC of Lung Cancer.* ABC Series 2009;7-15-23.
- J.Maclagan and U.M.Ney investigation of the mechanism of propranolol –indjuted bronchoconstriction .*british journal of pharmacologue .*1979
- Jack A. Roth, Waun Ki Hong, Ritsuko U. Komaki.*Lung Cancer-Wiley-Blackwell.*2014.
- Janick Weberpals,2017. Pre- and post-diagnostic β -blocker use and lung cancer survival: A population-based cohort study. <file:///C:/Users/USER/Desktop/articles%20par%20ordre/Janick%202017%20>.
- Juan P,2014. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. <http://www.nature.com/scientificreports>.
- Kaelin WG. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2005;5(9):689–98.
- Karen Whalen, Carinda Feild, Rajan Radhakrishnan. *Pharmacology. Lippincott Illustrated Reviews.*2019.

Références

- l'assurance maladie. MEDIC'AM 2008-2012 [Internet]. 2012. Available from: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am-2008-2011.php>
- Lands A, Arnold A, McAuliff J, Luduena F, Brown T jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 1967 May 6;214:597–8.
- Lavie CJ, Messerli FH, Milani RV. Beta-Blockers as First-Line Antihypertensive Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep;54(13):1162–4
- Lee, D. et al. Propranolol Targets Contractility of Infantile Hemangioma-derived Pericytes. *Br J Dermatol* 171, 1129–1137 (2014).
- Lefebvre L, Doré M, Giraud P, Lefebvre L, et al. *Cancer Radiother*. 2014 octobre ;18(56) :473-9. doi : 10.1016/j.canrad.2014.06.017. Epub 2014 Sep 16. *Cancer Radiother*. 2014. PMID : 25212504 Révision. Français.
- ligue pulmonaire .les poumons .centre respiration.(en ligne).disponible sur <https://www.liguepulmonaire.ch/fr/preserver-les-poumons/connaissances/poumons.html> . consulté le 05.03.2022
- Livre Gray's anatomy
- Luce D, Stücker I, ICARE Study Group. Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health* 2011; 11:928.
- Marie-Pierre.W ; Bilan de l'analyse du statut mutationnel egfr de 1000 patients atteints d'adenocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire ; Thèse de docteur en médecine ; Université de Lorraine ;2012.
- Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92(1):131–9.
- Mehmet KOCAK.Imagerie par résonance magnétique . le Manuel MSD.2021
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N (1984) Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*, 86: 44–53.
- merit-hf study group. effects of controlled-release metoprolol on mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol cr/xl randomized intervention trial in congestive heart failure (merit-hf). *jama* 2008;283:1295-302.

Références

- Michael S,2021. The Impact of Beta Blockers on Survival Outcomes in Patients With Nonsmall-cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. [//doi.org/10.1016/j.clcc.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.07.016)
- Moliton.C ;les bétabloquants dans l'insuffisance cardiaque la fin de contre indication etude Carvédilol Kredex ; thèse de docteur en pharmacie ;université de Limoges ;1998
- Nakajima T, Yasufuku K (2011) The techniques of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Innovations (Phila)*, Jan; 6(1): 57–64.
- Naohiro Oda;2017; Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S133071>
- Pass, Harvey I. Principles and Practice of Lung Cancer. The Official Reference. Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)-Wolters Kluwer.2015;356-357.
- Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2895–902.
- Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552–9.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): Randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- Richard L. Drake ; et al ; Gray's anatomie pour les étudiants ; Edition Française Coordonnée par Fabrice Duparc et Jacques Duparc ;2015 ; 162(3).
- Roche. L'essentiel sur le cancer bronchique à petites cellules.(en ligne).disponible sur <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-bronchique-petites-cellules-essentiel-sur-la-maladie> .Mars 2020
- Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968;90(4):688–97.

Références

- Ruzan.U2020. Beta-Blocker Use and Lung Cancer Mortality in a Nationwide Cohort Study of Patients with Primary Non–Small Cell Lung Cancer. <http://aacrjournals.org/cebpa/article-pdf/29/1/119/1944433/119>
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169–81.
- Signy.H. 2013 Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: A population-based retrospective cohort study. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.09.001>
- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. (2007) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edn). *Chest*, 178S– 201S.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561–6.
- Sunil M;2012; does b-adrenoceptorblocker therapy improve cancer survival! findings from a population-based retrospective cohort study. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.03980. x.
- Takashi Nojiri;2011; Efficacy of low-dose landiolol, an ultrashort-acting β -blocker, on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer. <https://www.researchgate.net/publication/51883655>.
- Talbert et al. *Guide Pharmaco Clinique. Le Moniteur*.2013 ;5 :483-494.
- The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J*. 1988;9(1):8–16
- Tournoy KG, Keller SM, Annema JT (2012) Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol*, May; 13(5): e221–9.
- V. Alagarsamy, *Textbook of medicinal chemistry Volume 1*. Elsevier.2010.
- Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes-the Achilles heal of cancer. *Science* 2002;297(5578):63–4.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer RES* 2009 ;15(23) :7412–20.
- Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2013 ;132(5) :1162–9.

Références

- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. (2004) Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*, Jul; 126(1):122–8.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer RES* 2013 ;19(8) :2240–7.

Annexe I

ANNEXES

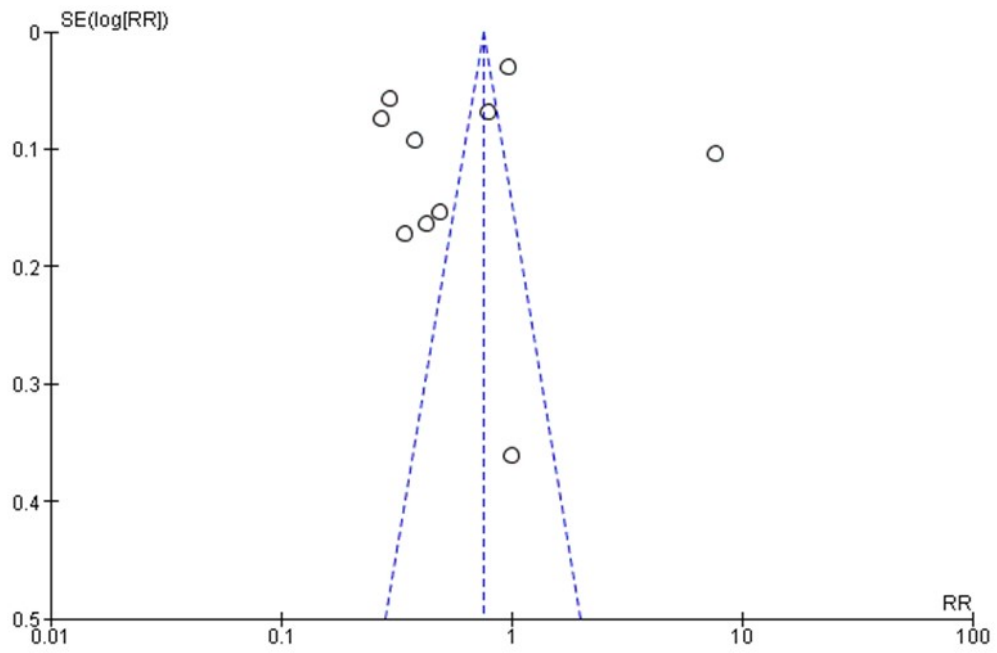


Figure 4.13: Funnel plot globale sur la présence et l'absence des betabloquants.

ANNEXES

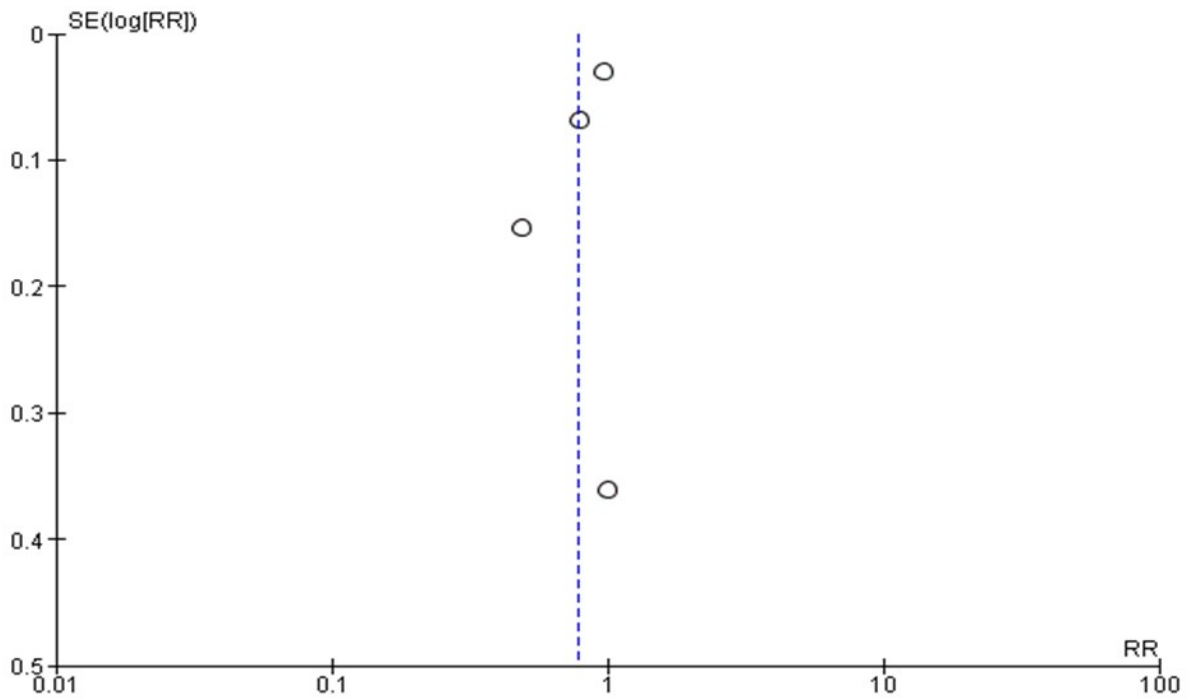


Figure 4.15 : Funnel plot obtenu des patients diabétiques en présence et en absence d'aténolol

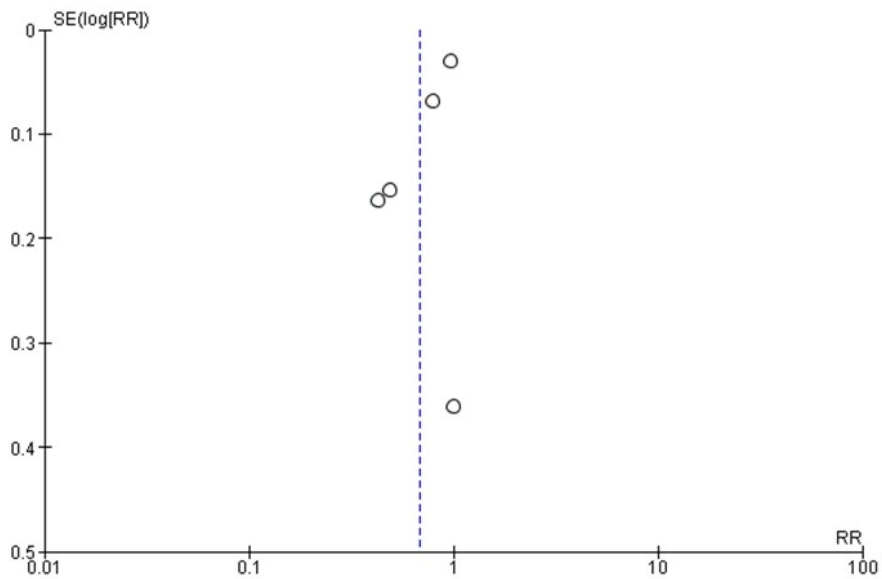


Figure 4.16: Funnel plot aléatoire obtenu des patients hyper-tendus en présence et en absence du propranolol.

ANNEXES

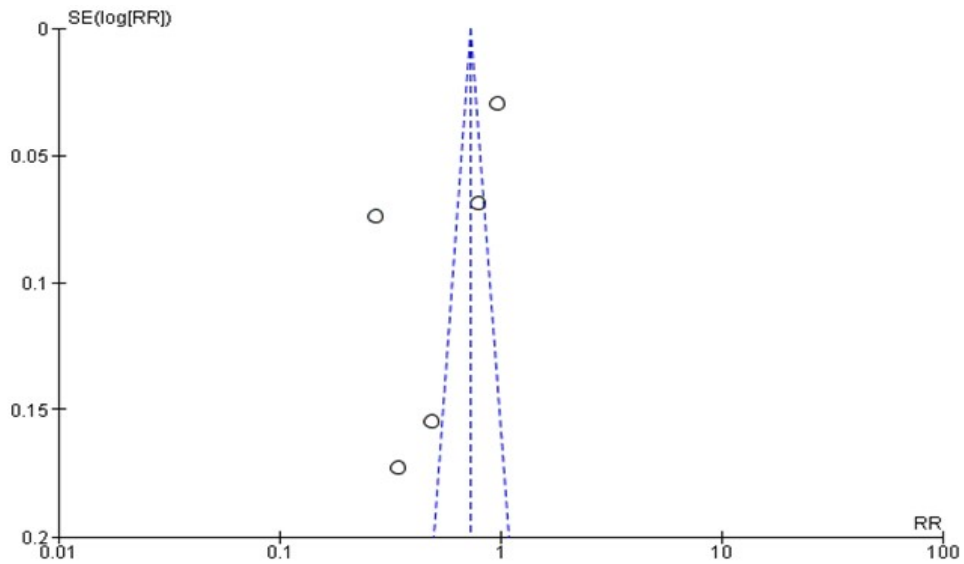


Figure 4.17 : Funnel plot aléatoire obtenu des patients hommes et femmes en présence et en absence du propranolol

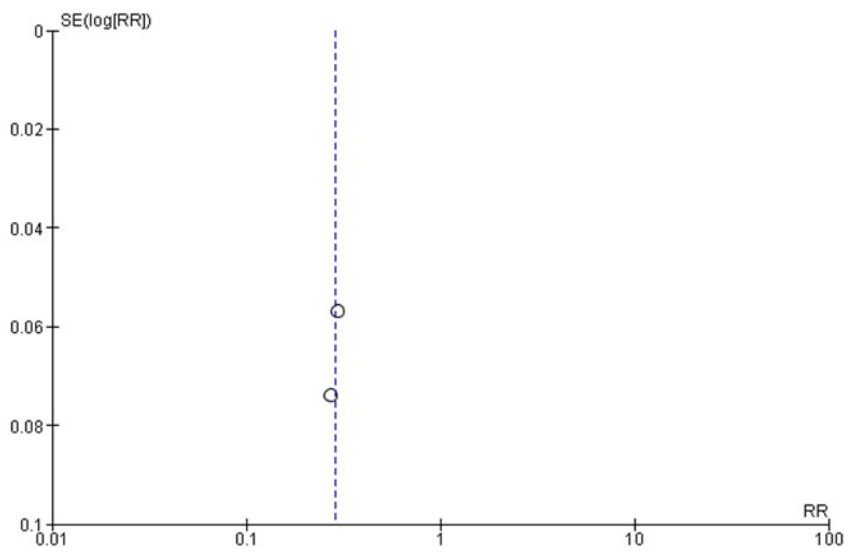


Figure 4.18 : Funnel plot aléatoire obtenu des patients sous aspirine en présence et en absence du labétolol.

ANNEXES

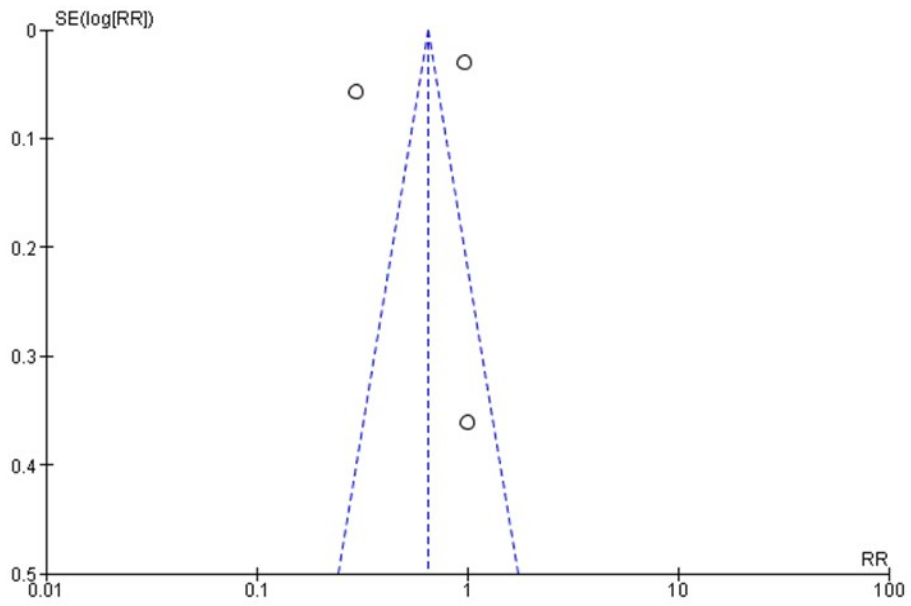


Figure 4.19 : Funnel plot aléatoire obtenu des patients sous statine en présence et en absence du Sotalol

Annexe II

Les renseignements obtenus sur les patients étudiés nous ont été communiqués par un
Professeur et les médecins en charge du service d'oncologie

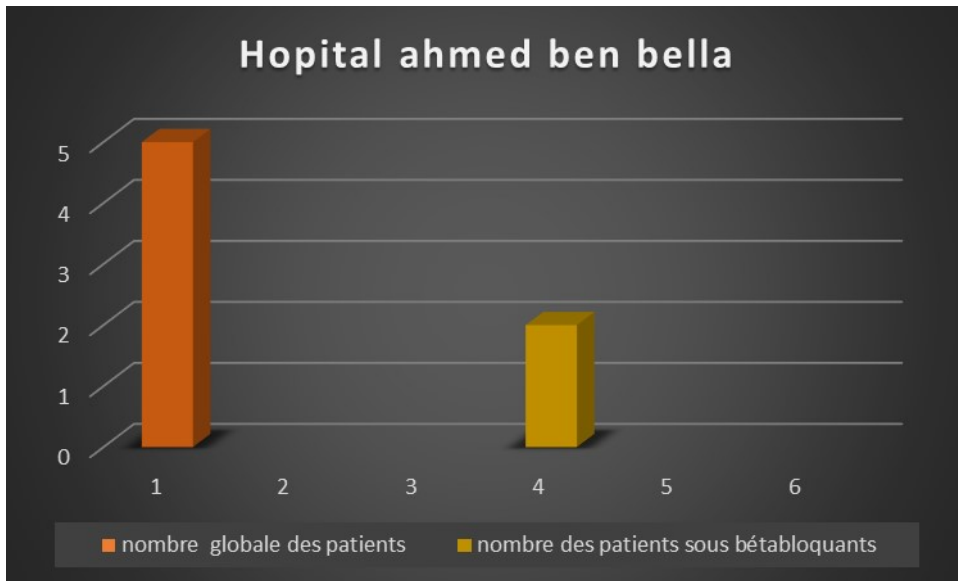


Figure 3.3 : Nombre des patients au niveau de l'hôpital Ahmed ben Bella

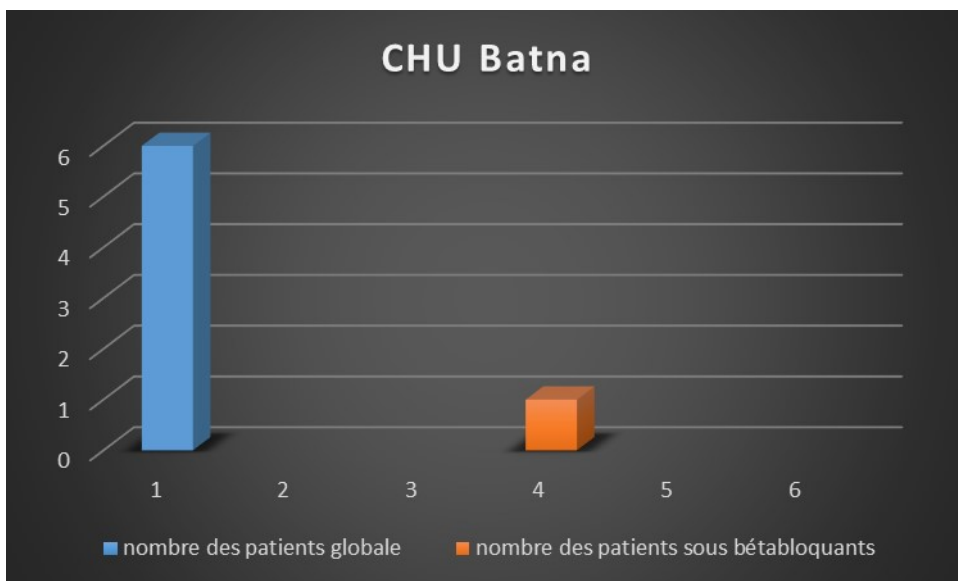


Figure 3.4 : Nombre des patients au niveau du CHU Batna

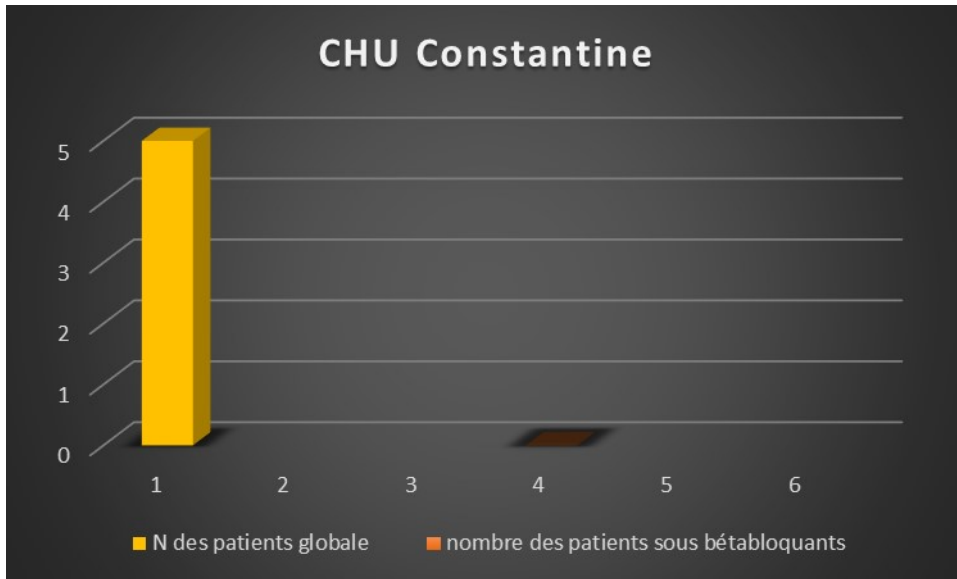


Figure 3.5 : Nombre des patients au niveau du CHU Constantine

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est une pathologie fréquente liée majoritairement à des facteurs environnementaux mais également génétiques. Cette dernière reste encore incurable, ce travail à chercher à montrer l'efficacité des bêtabloquants seul ou en association chez les patients atteints du cancer broncho-pulmonaire, à fin d'atteindre cet objectif nous avons réalisé une méta-analyse qui est une démarche scientifique à part entière. Elle nécessite une bonne connaissance dans le domaine étudié, nos études ont été sélectionnés à partir des bases de données PubMed Science directe et Google scholar entre décembre 2021 et fin mai 2022 d'une totalités de 11 articles de 32459 patients pour effectuer cette étude statistique on a utilisé le logiciel Revman 5.4 avec les deux modèles fixe et aléatoire, nos résultats statistiques montrent que les bêtabloquants ont un effet significatif sur le cancer du poumon avec un $RR= 0.65$ $IC=(0.37 - 1.11)$ en modèle aléatoire et proche de celui calculer avec le modèle fixe ($RR= 0.75$ $IC=(0.72-0.78)$) pareil les sous groupes montrent un effet significatifs similaires au groupe globale. Les résultats obtenus mettent en lumière que les bêtabloquants ont une efficacité anti-cancéreuse cependant l'influence potentiel de l'utilisation de bêtabloquants sur la survie globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon reste indéterminée

Mots clés : Cancer du poumon, adénocarcinome, bêtabloquants, méta-analyse

Abstract

Broncho-pulmonary cancer is a common pathology mainly related to environmental but also genetic factors. The latter is still incurable, the main types of lung cancer are small cell lung carcinoma (SCLC), also called oat cell cancer, and not small cell lung cancer (NSCLC). The most common type of cancer in the population of eastern Algeria is adenocarcinoma. The diagnosis is confirmed by a biopsy. This is usually done by bronchoscopy or CT-guided biopsy. Treatment and prognosis depend on the histological type of cancer, stage (degree of spread), and general well-being of the patient, as measured by the performance index. Common treatments include surgery, chemotherapy, and radiotherapy, and most recently beta-blockers. This work to seek to demonstrate the effectiveness of beta-blockers in patients with broncho-pulmonary cancer, to achieve this goal we have carried out a meta-analysis that is a scientific approach. It requires a good knowledge of the field being studied, the formulation of a specific research question, and the development of a protocol to answer it. These results highlight that beta-blockers have anti-cancer efficacy, however the potential influence of the use of beta-blockers on overall survival in lung cancer patients remains undetermined.

Keywords:

Lung cancer, adenocarcinoma, beta-blockers, meta-analysis

