



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Abbes Laghrour- Khenchela  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

**Mémoire**

**MASTER ACADEMIQUE**

**Domaine :** sciences de la nature et de la vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Biochimie appliquée

*Thème*

*Etude des effets de la vitamine C sur le cancer des  
poumons : Etude Méta- analyse*

**Présenté par**

**Hamzaoui Amina / Haffa Laila**

**Devant le jury :**

<b>Présidente :</b> Dr. Ferroudj Sana	MCA	Université de Khenchela
<b>Encadreur :</b> Dr. Yahia Massinissa	MCA	Université de Khenchela
<b>Examinatrice :</b> Dr. Krim Meriem	MCB	Université de Khenchela

**Année universitaire : 2021/2022**

## ***Dédicace***

*Je dédie du profond de mon cœur ce mémoire :*

***A mes très chers parents Madjid et Lwiza***

*Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Merci pour vos sacrifices, votre amour, et votre soutien tout au long de mes études .Merci d'être toujours là pour moi.*

***A mes très chères sœurs***

*Hadjer, Fatima Zohra et Aya, qui ont partagées avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, Pour leurs appuis et leurs encouragements permanent.*

***A toute ma famille paternelle et maternelle***

***A mon très cher binôme Laila***

***A mes très chers amis Rima, Amina, Hawaa, Oumaima, Salma,  
Dounia, Khaoula, Aya***

***A tous ceux et celles qui m'ont aidé et encourager de près ou de loin***

***Amina***

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à l'âme de ma tante Abousha*

*Laila*

## **Remerciements**

*Nous tenons à remercier le dieu puissant pour nous avoir donné de la santé, la volonté, la force, le courage et de la patience pour achever ce travail.*

*Tout d'abord nous tenons à exprimer nos profonds et sincères remerciements à notre respectueux directeur de mémoire **Dr. YAHIA MASSINISSA** pour son aide, pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, pour sa rigueur, pour la confiance qu'il nous a témoignés et pour sa disponibilité tout au long de notre parcours et qui nous a permis de mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à remercier **Dr. FERROUDJ SANA** et **Dr. KRIM MERIEM** d'avoir accepté d'examiner et présider ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier également nos enseignants de département de biologie sans exception et plus particulièrement : **Dr. BADIS ZAKARIA, Dr. MAAMAR HICHEM, Dr. BOUAZZA ILYES, Dr. ELAFRI ALI, Dr. FERCHA AZZEDINE.** Qui ont guidé nos pas vers un avenir brillant.*

*Comme nous sommes très ravis de saisir l'occasion de remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement ou la réalisation de ce modeste travail.*

## *Résumé*

Des études épidémiologiques évaluant l'association entre la vitamine C et le risque de cancer des poumons ont produits des résultats incohérents c'est pour cela nous avons mené une méta-analyse pour déterminer systématiquement leur association.

Les études pertinentes ont été identifiées par une recherche dans PubMed, tandfonline, EMBASE jusqu'en mai 2022. Pour combiner les données aux fins d'analyse nous avons utilisé les deux modèles à effet aléatoire et fixe. Le biais de publication a été estimé à l'aide d'une forest plot et funnel plot. Quinze articles faisant état de 15 études avec un totale de 90540 cas de cancer du poumon ont été inclus dans cette méta-analyse.

Notre résultats statistiques montrent que la vitamine C a un effet préventif et curatif hautement significatif sur le cancer des poumons (le risque relatif RR) calculé avec le modèle aléatoire (RR =0.50; IC = [0.46, 0.53]) qui est proche de celui calculé avec le modèle fixe (RR=0.96; IC= [0.96, 0.96]), De même, la méta analyse en sous-groupe montre des résultats significatif similaires à celle du globale.

Cette méta analyse montre que l'apport alimentaire en vitamine C et aussi le traitement par ce dernier pourrait avoir un effet préventif et curatif contre le cancer des poumons.

**Mots clé :** Vitamine C, apport alimentaire, intravineuse, cancer des poumons, cancer bronchique, acide ascorbique, méta-analyse

# *Abstract*

Epidemiological studies evaluating the association between vitamin C and the risk of lung cancer have produced inconsistent results so we conducted a meta-analysis to systematically determine their association.

The relevant studies were identified through a search in PubMed, tandfonline, EMBASE until May 2022. To combine the data for analysis, we used the two random and fixed effect models. Publication bias was estimated using a forest plot and funnel plot. Fifteen articles reporting 15 studies with a total of 90,540 lung cancer cases were included in this meta-analysis.

Our statistical results show that vitamin C has a highly significant preventive and curative effect on lung cancer (the relative risk RR) calculated with the random model (RR =0.50; IC = [0.46, 0.53]) which is close to that calculated with the fixed model (RR=0.96; IC= [0.96, 0.96]), similarly, the subgroup meta-analysis shows significant results similar to that of the global.

This meta-analysis shows that dietary intake of vitamin C and also its treatment could have a preventive and curative effect against lung cancer.

**Keywords:** Vitamin C, dietary intake, intravenous, lung cancer, bronchial cancer, ascorbic acid, meta-analysis

## ملخص

أسفرت الدراسات الوبائية التي تقيم الارتباط بين فيتامين سي وخطر الإصابة بسرطان الرئة عن نتائج غير متسقة، لذلك أجرينا تحليلاً تلويًا لتحديد ارتباطهما بشكل منهجي

تم تحديد الدراسات ذات الصلة من خلال البحث في PubMed و tandfonline و EMBASE حتى مايو 2022. لدمج البيانات للتحليل، استخدمنا نموذجي التأثير العشوائي والثابت. تم تقدير تحيز النشر باستخدام قطعة أرض للغابات وقطعة أرض قمعية. تم تضمين 15 مقالة أبلغت عن دراسات 15 مع ما مجموعه 540 90 حالة سرطان رئة في هذا التحليل التلوي.

تظهر نتائجنا الإحصائية أن فيتامين سي له تأثير وقائي وعلاجي كبير للغاية على سرطان الرئة (الخطر النسبي (RR) المحسوب بالنموذج العشوائي (RR = 0.50)؛ IC = [0.46؛ 0.53] وهو قريب من ذلك المحسوب بالنموذج الثابت (RR = 0.96)؛ IC = [0.96؛ 0.96]، وبالمثل، فإن التحليل التلوي للمجموعة الفرعية يظهر نتائج مهمة مماثلة لتلك الخاصة بالعالم.

يُظهر هذا التحليل التلوي أن المدخول الغذائي من فيتامين سي وكذلك علاجه يمكن أن يكون له تأثير وقائي وعلاجي ضد سرطان الرئة.

**الكلمات المفتاحية:** فيتامين سي، المدخول الغذائي و الحقن الوريدي ، سرطان الرئة، سرطان الشعب الهوائية، حمض الأسكوربيك، التحليل التلوي

*Liste des figures*

<b>Figure 01 :</b>	Les Poumons dans le corps humain	<b>04</b>
<b>Figure 02 :</b>	Radio des poumons (ou radiographie thoracique)	<b>10</b>
<b>Figure 03 :</b>	Découverte fortuite au scanner thoracique d'un nodule de 7 mm	<b>11</b>
<b>Figure 04 :</b>	Structure chimique de l'acide ascorbique	<b>20</b>
<b>Figure 05 :</b>	Forme réduite, forme radicalaire et forme oxydée de la vitamine	<b>20</b>
<b>Figure 06 :</b>	Procédé de reichstein-grussner de synthèse de l'acide l-ascorbique	<b>25</b>
<b>Figure 07 :</b>	Spectre ft-ir de la vitamine c	<b>28</b>
<b>Figure 08 :</b>	Organigramme de l'identification des études pertinentes.	<b>31</b>
<b>Figure 09 :</b>	Images présentatives du logiciel revman 5.4.1	<b>33</b>
<b>Figure 10 :</b>	Forest plot global pour l'effet préventif et curatif de la vitamine C sur le cancer des poumons (modèle aléatoire)	<b>38</b>
<b>Figure 11 :</b>	Forest plot global pour l'effet préventif et curatif de la vitamin C sur le cancer des poumons (modèle fixe)	<b>38</b>
<b>Figure 12 :</b>	Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de traitement de cancer des poumons par la vitamine C intraveineuse.	<b>40</b>
<b>Figure 13 :</b>	Forest plot modèle fixe pour l'effet de traitement de cancer des poumons par la vitamine C intraveineuse.	<b>40</b>
<b>Figure 14 :</b>	Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur le cancer des poumons.	<b>41</b>
<b>Figure 15 :</b>	Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur le cancer des poumons.	<b>42</b>
<b>Figure 16 :</b>	Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à faible dose sur le cancer des poumons.	<b>42</b>
<b>Figure 17 :</b>	Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à faible dose sur le cancer des poumons.	<b>43</b>
<b>Figure 18 :</b>	Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C intraveineuse associé avec le traitement conventionnel sur le cancer des poumons.	<b>43</b>
<b>Figure 19 :</b>	Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C intraveineuse associé avec le traitement conventionnel sur le cancer des poumons.	<b>44</b>
<b>Figure 20 :</b>	Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C intraveineuse	<b>45</b>

- sur les types histologiques de cancer poumons.
- Figure 21 :** Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C intraveineuse sur les types histologiques de cancer poumons. **46**
- Figure 22 :** Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C sur les stades de cancer poumons. **46**
- Figure 23 :** Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C sur les stades de cancer poumons. **47**
- Figure 24 :** Forest plot modèle aléatoire pour l'efficacité de dose de la vitamine C en apport alimentaire sur le cancer des poumons. **48**
- Figure 25 :** Forest plot modèle fixe pour l'efficacité de dose de la vitamine C en apport alimentaire sur le cancer des poumons **49**
- Figure 26 :** Forest plot modèle fixe pour l'efficacité de l'apport alimentaire en vitamine C sur le cancer des poumons. **49**

*Liste des tableaux*

<b>Tableau.01 :</b> Propriétés physicochimiques	<b>21</b>
<b>Tableau.02 :</b> Les meilleures sources naturelles de vitamine C	<b>22</b>
<b>Tableau.03 :</b> Apport nutritionnel conseillé en vitamine C	<b>23</b>
<b>Tableau.04 :</b> Caractéristiques des études sur la vitamine C apport alimentaire et intraveineuse et le risque de cancer des poumons	<b>34</b>

## Liste des abréviations

<b>3D</b>	Tri dimensionnel
<b>AA</b>	Acide Aminé
<b>ADH</b>	Hormone Anti Diurétique
<b>ADN</b>	Acide Désoxy ribo Nucléique
<b>ANC</b>	Apport Nutritionnel Conseillé
<b>ANSES</b>	Agence National de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>APC</b>	Adenomatous Polyposis Coli
<b>ATP</b>	Adénosine Tri Phosphate
<b>C</b>	Carbone
<b>CBNPC</b>	Cancer Bronchique Non à Petite Cellule
<b>CBP</b>	Cholangite Billiare Primitive
<b>CBPC</b>	Cancer Bronchique à Petite Cellule
<b>CIRC</b>	Centre International De Recherche sur le Cancer
<b>CO</b>	Monoxyde de carbone
<b>cTNM</b>	Clinical Tumor Nodes Metastasis
<b>DCIP</b>	Dichlorophenolindophenone
<b>EDTA</b>	Ethylène Diamine Tétra-Acétique
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>EML-4-ALK</b>	Echinoderm Microtubule -Associated protein- Like 4 Anaplastic Lymphoma Kinase
<b>ESM</b>	Erreur Standard De Mesure

## *Liste des abréviations*

---

<b>Fe<sup>3+</sup></b>	Ion de fer ferrique
<b>FT-IR</b>	Spectroscopie Infra-Rouge à transformée de Fourier
<b>G</b>	Gramme
<b>g/j</b>	Gramme par jour
<b>H</b>	Hydrogène
<b>HAP</b>	Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
<b>HER2</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor -2-
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>IVAA</b>	Intraveineuse acide ascorbique
<b>IVC</b>	Vitamine C intra-veineuse
<b>mEHT</b>	Électrohyperthermie modulée
<b>nm</b>	nanomètre
<b>O<sub>3</sub></b>	Ozone
<b>PI3KCA</b>	Phosphatidyl Inositol 3- Kinase Catalytique Alpha
<b>pTNM</b>	Pathology Tumor Nodes Metastasis
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>SD</b>	Ecart type
<b>TNM</b>	Tumor Nodes Metastasis

## *Liste des abréviations*

---

<b>UV</b>	Ultra-Violet
<b>VC</b>	Vitamine C
<b>VIH</b>	Virus d'Immunodéficience Humaine

**Table des matières**

**Dédicace**

**Remerciements**

**Résumer I**

**Abstract II**

**ملخص III**

**Liste des figures IV**

**Liste des tableaux V**

**Liste des abréviations VI**

**Introduction 01**

**Synthèse bibliographique**

**Chapitre I : Cancer des poumons**

<b>1. Généralité sur le cancer</b>	<b>03</b>
<b>2. Cancer des poumons</b>	<b>03</b>
<b>2.1. Anatomie et physiologie des poumons</b>	<b>03</b>
<b>2.1.1. Anatomie</b>	<b>03</b>
<b>2.1.2. La physiologie</b>	<b>04</b>
<b>2.2. Définition de cancer des poumons</b>	<b>04</b>
<b>2.3. Incidence de cancer des poumons</b>	<b>04</b>
<b>2.4. Facteurs de risques</b>	<b>05</b>
<b>2.4.1. Tabagisme</b>	<b>05</b>
<b>2.4.2. Exposition professionnelles</b>	<b>05</b>
<b>2.4.3. Exposition environnementale</b>	<b>06</b>
<b>2.4.4. Alcool et alimentation</b>	<b>06</b>
<b>2.4.5. Infection et maladies inflammatoires</b>	<b>06</b>
<b>2.4.6. Facteurs Génétiques</b>	<b>07</b>
<b>2.4.6.1. Antécédents personnels ou familiaux de cancer des poumons</b>	<b>07</b>
<b>2.4.6.2. Antécédents personnels d'affection pulmonaire</b>	<b>07</b>
<b>2.5. Mortalité</b>	<b>08</b>
<b>2.6. Diagnostic du cancer des poumons</b>	<b>08</b>
<b>2.6.1. Symptômes de cancer des poumons</b>	<b>08</b>

2.6.2. Méthodes de diagnostic	09
2.7. Anatomopathologie	11
2.7.1. Types de cancer des poumons	11
2.7.2. Stades de cancer des poumons	12
2.8. Traitements	12
2.8.1. Chirurgie	13
2.8.2. Radiothérapie	13
2.8.3. Chimiothérapie	13
2.8.4. Thérapies ciblées	14
2.8.5. Immunothérapie	14
2.9. Métastases et cancer des poumons	15
2.10. Rémissions et rechutes	16
2.10.1. Rémissions	16
2.10.2. Rechute	17

*Chapitre II : Vitamine C*

1. Généralité sur les vitamines	18
2. vitamine C	18
2.1. Définition	18
2.2. Historique	18
2.3. Structure chimique	19
2.4. Propriétés physicochimiques	21
2.5. Meilleures sources	21
2.6. Apport journaliers	22
2.7. Pharmacocinétique	23
2.7.1. L'absorption de la vitamine C	23
2.7.2. Elimination de la vitamine C	24
2.8. Synthèse chimique	25
2.9. Rôles physiologiques et biologiques de la vitamine C	25
2.9.1. Réactions d'hydroxylation	25
2.9.2. Métabolisme du fer	26
2.9.3. Interaction avec l'acide folique	26
2.9.4. Interaction avec l'histamine	26
2.9.5. Vitamine C et système immunitaire	26

2.9.6. Action sur les plaquettes	26
2.9.7. Pouvoir réducteur et antioxydant	26
2.10. Toxicité de la vitamine C	27
3. Dosage de la vitamine C	27
3.1. Méthode d'extraction	27
3.2. Extraction sous vide assisté par micro-ondes	28
3.3. Méthodes de dosages	28

*Partie pratique*

*Matériels et Méthodes*

1. Critères de jugements	32
2. Extraction de données	32
2.1. Données binaires	32
2.2. Données continues	32
3. Etudes statistiques	32
3.1. Logiciels utilisé	32

**Résultats et Discussion**

1. Caractéristique des études sélectionnées	34
2. Effet de la vitamine C sur le traitement et la prévention de cancer des poumons	37

<b>Conclusion</b>	<b>51</b>
-------------------	-----------

<b>Références</b>	<b>VII</b>
-------------------	------------

<b>Annexes</b>	<b>VIII</b>
----------------	-------------

<b>Résumé</b>	<b>IX</b>
---------------	-----------

<b>Abstract</b>	<b>X</b>
-----------------	----------

<b>ملخص</b>	<b>XI</b>
-------------	-----------



***Introduction***

## Introduction

---

Le terme « cancer du poumon » fait référence à un groupe de tumeurs malignes qui affectent toutes issues des conduites respiratoires, mais qui diffèrent dans leurs caractéristiques cliniques et histologiques (**World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research, 2007**).

Selon l'organisation mondiale de santé le cancer des poumons présente aujourd'hui la première cause de mortalité dans le monde (**OMS, 2022**). D'après des données épidémiologiques récentes publiées en 2020, le cancer des poumons a causé près de 2 millions de décès et 2,21 millions des personnes sont atteints.

Il existe de nombreux facteurs de risque de cancer des poumons, notamment des facteurs génétiques, le mode de vie, l'alimentation et des facteurs environnementaux, la consommation d'alcool peuvent également affecter l'incidence du cancer des poumons (**K. Hidayat et al., 2016**), ainsi que le tabagisme qui reste le principal facteur (**Roche, 2020**), mais en raison d'absence relative des symptômes cliniques aux stades précoces, la plupart des cancers des poumons ont été diagnostiqués à un stade avancé avec un taux de survie jusqu'à 5 ans de moins de 20 % (**Vieira et al., 2016, Siegel et al., 2020**) ce qui rendait très difficile la prévention et le traitement du cancer des poumons qui restent donc impératifs.

Pour la prise en charge d'un patient atteint par un cancer des poumons trois types de traitements peuvent être proposés qui dépendent ensuite du type de cancer bronchique identifié « non à petites cellules » ou « à petites cellules » (**Roche, 2020**) : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapie). Ils peuvent être utilisés seuls ou en association en fonction du stade (le degré d'évolution) de la maladie, de la localisation précise du cancer et de l'état général de santé (**Kierzek, 2022**).

Tant que la prévention primaire du cancer des poumons est essentielle. De nombreuses études ont montré que le cancer des poumons est en relation avec l'alimentation plus précisément avec certaines vitamines telle que la vitamine C.

La vitamine C (VC), en tant qu'agent d'amélioration des plaies et de réduction des infections, est connue et utilisée depuis des décennies (**Padayatty et al., 2003**).

## Introduction

---

Elle ne pouvait pas être synthétisée par le corps humain et les gens ne pouvaient obtenir de la VC que par le biais d'aliments ou de médicaments (**Abdullah *et al.*, 2021**)

La vitamine C est l'un des antioxydants les plus courants dans les fruits et légumes et elle peut exercer des effets chimiopréventifs (**Mahdavi *et al.*, 2009**). Il est généralement reconnu que la vitamine C protège les cellules contre les dommages oxydatifs de l'ADN, bloquant ainsi la cancérogenèse. À ce jour, un certain nombre d'études épidémiologiques ont été publiées explorant la relation entre l'apport en vitamine C et aussi l'association de ce dernier avec les traitements classique et le risque de cancer des poumons (**Pathak *et al.*, 2005**).

Afin de confirmer les effets curatifs et préventifs de la vitamine C sur le cancer des poumons, nous avons adopté une étude méta-analyses full review pour différentes études cliniques cohorte, cas control et placebo, afin d'évaluer les effets significatifs de la VC sur le cancer des poumons en différents stades d'évolution. Notre étude est organisée sur deux volets, une première partie relative à l'étude bibliographique du cancer des poumons, ainsi qu'une étude sur la vitamine C, la deuxième partie pratique comporte les différentes méthodes utilisées dans notre méta-analyse afin de pouvoir obtenir une réponse au problème proposé dans l'objectif du travail.



*Synthèse  
Bibliographique*



*Chapitre I*

*Cancers des poumons*

## **1. Généralité sur le cancer**

Le cancer est un problème de santé publique dans le monde entier. Il n'épargne personne : jeunes et vieux, riches et pauvres, hommes, femmes et enfants, tous peuvent être frappés **(Divino et al., 2020)**.

Le terme « **cancer** » englobe un groupe de maladies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales **(Olivier, Machiels, 2022)**. Ces cellules dérégulées forment une masse appelée tumeur maligne. Les cellules cancéreuses sont susceptibles d'envahir les tissus voisins et de se détacher de la tumeur. Elles peuvent aussi migrer vers d'autres organes par les vaisseaux sanguins et lymphatiques y provoquant l'installation d'autres tumeurs appelée métastases **(Gotlibowicz, Sylvie, 2021)**.

Les cancers peuvent apparaître et se développer dans tous les organes. Concernant l'appareil respiratoire la trachée, les bronches et les poumons en sont les principales localisations **(Miško Pavlović, 2014)**.

## **2. Cancer des poumons**

### **2.1. Anatomie et physiologie des poumons**

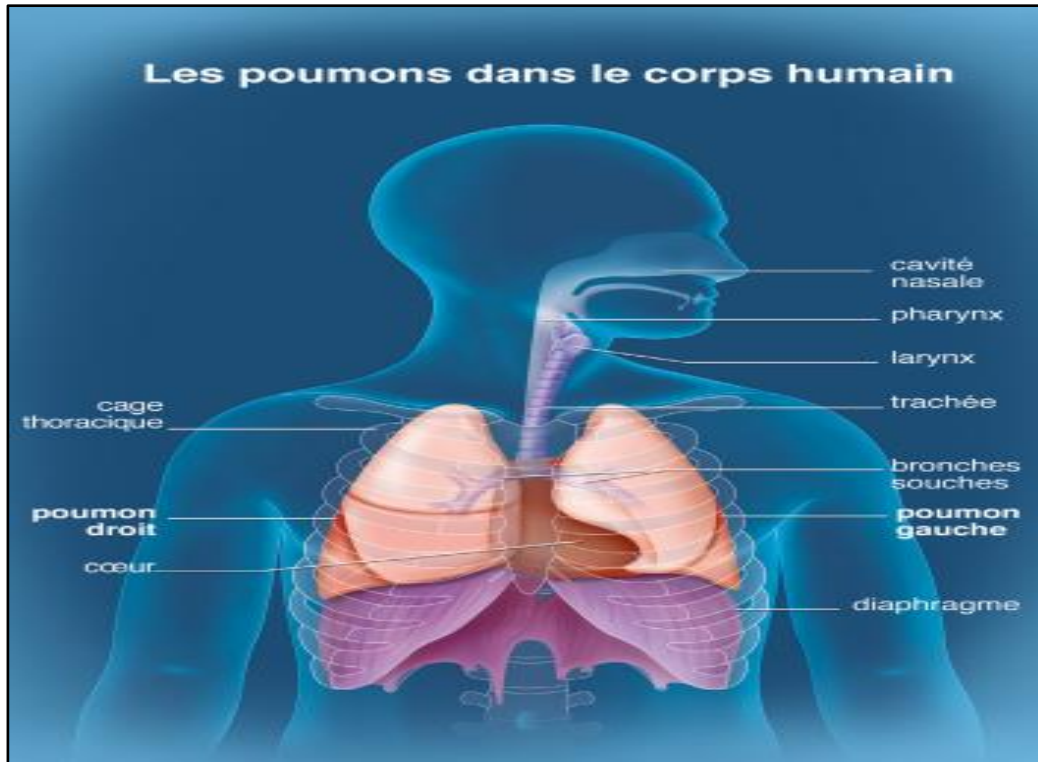
#### **2.1.1. Anatomie**

Les poumons sont des organes souples, spongieux et extensibles qui se situent dans la cavité thoracique de chaque côté du cœur et qui servent à la respiration, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, ce qui permet de transmettre l'oxygène dans le sang et éliminent le gaz carbonique grâce à la contraction active et automatique du diaphragme. Les contractions musculaires du diaphragme et de la cage thoracique permettent aux poumons de se gonfler et de se dégonfler, par augmentation ou diminution du volume de la cage thoracique.

L'être humain possède deux poumons, le poumon droit est plus gros que le gauche.

Les poumons sont divisés en plusieurs lobes par des sillons, le poumon gauche est divisé en deux lobes par un sillon alors que le poumon droit est divisé en trois lobes par deux sillons profonds.

Entre les deux poumons, se situe la région du médiastin qui contient le cœur, de gros vaisseaux sanguins, la trachée et l'œsophage, il comprend également les ganglions lymphatiques médiastinaux qui font partie du système lymphatique, dont leur rôle est d'évacuer les déchets émis par l'organisme grâce à un liquide, la lymphe **(EZ-zhar m, 2021)**.



**Figure 01** : les poumons dans le corps humain (Institut National du poumon, 2017)

### 2.1.2. La physiologie

La ventilation est le processus par lequel l'air est aspiré dans et hors de les poumons et livré aux alvéoles pour les échanges gazeux, ceci peut être divisé en une phase inspiratoire active et le plus souvent une phase expiratoire passive (EZ-zhar m, 2021).

### 2.2. Définition de cancer des poumons

Un cancer du poumon, appelé aussi cancer bronchique ou cancer bronchopulmonaire, est une maladie des cellules des bronches ou, plus rarement, des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une masse appelée tumeur maligne (Melleron, 2017).

### 2.3. Incidence de cancer des poumons

Le taux d'incidence de cancer du poumon varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnicité et de la région géographique de résidence. Son incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Plusieurs mécanismes sont soupçonnés de jouer un rôle dans cette distribution, dont la susceptibilité génétique, des différences au niveau de l'exposition à des agents cancérigènes

ou une interaction entre ces deux facteurs.

La différence d'incidence entre les sexes pourrait être due, en plus des suggestions énoncées précédemment, au délai d'apparition de la maladie par rapport au commencement du tabagisme.

Chez les femmes, l'incidence du tabagisme ayant commencé à augmenter plus récemment que celle chez les hommes, leur taux d'incidence de cancer du poumon maximal n'a probablement pas encore été atteint (**Shareck, 2008**).

#### **2.4. Facteurs de risques**

Le risque de cancer du poumon a augmenté ces dernières années dans la plupart des pays du monde (**Alberto et al., 1981**).

L'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de cancer (**Penel, 2021**).

Les facteurs de risque sont habituellement classés du plus important au moins important. Mais, dans la plupart des cas, il est impossible de les classer avec une certitude absolue (**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2022**).

##### **2.4.1. Tabagisme**

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.

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 % (**Cabrera et al., 2020**).

##### **2.4.2. Exposition professionnelles**

Le cancer du poumon est associé à l'exposition à plusieurs agents chimiques et physiques rencontrés dans le milieu de travail.

A titre d'exemples de substances et de mixtures qui augmenteraient le risque de cancer du poumon et classifiées comme carcinogènes définitifs par le CIRC, mentionnons les radiations ionisantes telle que rayons-X, radon, l'amiante, la silice cristalline, le talc contenant des fibres

asbeste formes, l'arsenic inorganique et ses composés, le béryllium, le cadmium et ses composés, le chrome hexavalent et ses composés, ainsi que certains composés de nickel (Shareck, 2008).

#### **2.4.3. Exposition environnementale**

La pollution de l'air, ce sont les substances chimiques, les particules et autres éléments présents dans l'air en quantités susceptibles de causer du tort à l'environnement ou de nuire à la santé ou au confort des humains, des animaux et des plantes. Les types de polluants présents dans l'air varient d'un endroit à l'autre selon les sources d'émissions locales.

Les émissions peuvent aussi provenir d'autres régions. On a des preuves solides pour dire que l'exposition à la pollution de l'air extérieur cause le cancer du poumon. Plus votre exposition à la pollution atmosphérique est grande, plus votre risque est grand d'être atteint d'un cancer du poumon (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2022).

Les sources de polluants les plus à risque sont notamment : les gaz d'échappement, la fumée émise par le bois de chauffage, la fumée dégagée par les centrales à charbon, les émissions issues des installations industrielles.

Ces différentes sources émettent des microparticules, des oxydes de soufre, du monoxyde de carbone (CO), des oxydes d'azote, de l'ozone (O<sub>3</sub>), des composés organiques volatiles, du benzène et des HAP qui font partie des agents cancérigènes reconnus (Ooreka Santé, 2022)

#### **2.4.4. Alcool et alimentation**

De nombreuses études suggèrent que les facteurs alimentaires contribuent également au risque de cancer du poumon. Une alimentation riche en fruits et légumes a été associée de façon répétée à une diminution de l'incidence du cancer du poumon. En revanche, une consommation importante de viande rouge, de graisses saturées, ainsi que les produits à base de viande salée et fumée, augmenteraient le risque de cancer du poumon (Cabrera *et al.*, 2020).

De nombreuses études épidémiologiques ont porté sur l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du poumon, mais les résultats demeurent équivoques (Shareck, 2008).

Le lien de causalité entre alcool et cancer du poumon est difficile à mettre en évidence, car le statut tabagique interfère (Arvers, 2018).

#### **2.4.5. Infection et maladies inflammatoires**

L'infection par certains virus, bactéries et parasites a été identifiée comme un facteur de risque élevé pour certains types de cancer (Nothias, 2015)

L'infection au VIH et le sida peuvent affaiblir le système immunitaire. Les personnes atteintes du VIH ou du sida risquent davantage de développer plusieurs types de cancer, dont le cancer du poumon.

Les personnes qui ont eu une greffe d'organe prennent des médicaments pour freiner leur système immunitaire afin que le corps ne rejette pas l'organe greffé. Le fait d'avoir un système immunitaire affaibli fait augmenter le risque de cancer du poumon (**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2022**).

#### **2.4.6. Facteurs Génétiques**

Une exposition prolongée aux agents cancérogènes et l'accumulation de multiples mutations génétiques sont nécessaires pour que les cellules épithéliales respiratoires deviennent néoplasiques (un effet appelé carcinogenèse de terrain). Chez certains patients présentant un cancer du poumon, des mutations secondaires ou supplémentaires des gènes qui stimulent la croissance cellulaire K-ras, MYC induisent des anomalies de la signalisation du récepteur du facteur de croissance EGFR, HER2/neu, inhibent l'apoptose et peuvent contribuer à la prolifération incontrôlée de cellules anormales. En outre, les mutations qui inhibent les gènes suppresseurs de tumeur p53, APC peuvent provoquer un cancer. D'autres mutations qui peuvent être responsables comprennent la translocation EML-4-ALK et les mutations de ROS-1, BRAF, et PI3KCA. Les gènes tels que ceux qui sont principalement responsables du cancer du poumon sont appelés mutations drivers oncogènes.

Bien que des mutations pilotes drivers oncogènes puissent causer ou contribuer à un cancer du poumon chez les fumeurs, ces mutations sont particulièrement susceptibles d'être une cause de cancer du poumon chez ceux qui n'ont jamais été fumeurs. (**L.Keith, 2020**).

##### **2.4.6.1. Antécédents personnels ou familiaux de cancer des poumons**

Les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer du poumon risquent davantage de développer un autre cancer du poumon. Vous pourriez aussi présenter un risque légèrement plus élevé de cancer du poumon si vous avez un parent au premier degré frère, sœur, enfant, mère ou père qui a déjà été atteint d'un cancer du poumon. Cette hausse du risque pourrait être attribuable à un certain nombre de facteurs, dont des habitudes de vie communes telle que le tabagisme ou le fait de vivre dans un même endroit où il y a des carcinogènes comme le radon (**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2022**).

##### **2.4.6.2. Antécédents personnels d'affection pulmonaire**

Les personnes atteintes ou qui ont déjà été atteintes d'une affection respiratoire risquent davantage de développer un cancer bronchique. La bronchite chronique et l'emphysème sont notamment des facteurs de risque de CBP chez les hommes comme chez les femmes

(Cohen, 2007 ; Littman *et al.*, 2004).

Des associations avec la tuberculose, la pneumonie et l'asthme sont également parfois rapportées (Littman *et al.*, 2004).

En plus, il existe un sur-risque de cancer pulmonaire chez les patients atteints de fibrose pulmonaire et le risque de CBP est augmenté en présence d'un déficit des fonctions respiratoires (Kintu *et al.*, 2005).

## 2.5. Mortalité

Le cancer du poumon est le premier cancer dans le monde en termes d'incidence et de mortalité (Cabrera *et al.*, 2020). À l'inverse de l'incidence, le taux de mortalité est en constante diminution depuis 25 ans. Cela s'explique par l'amélioration des traitements et des méthodes diagnostiques qui permettent de déceler les cancers à un stade plus précoce et donc plus facile à prendre en charge (Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018).

## 2.6. Diagnostic du cancer des poumons

### 2.6.1. Symptômes de cancer des poumons

Le poumon étant dépourvu de terminaisons nerveuses, une tumeur bronchique localisée est rarement douloureuse, et les symptômes apparaissent après extension de la tumeur à la plèvre, aux tissus avoisinants, ou à des organes à distance (métastases cérébrales, osseuses, hépatiques...) (Gharnaout *et al.*, 2016).

La plupart des patients atteints d'un cancer du poumon présentent des symptômes au moment du diagnostic. Cependant, il n'y a pas de symptômes précoces spécifiques. Les symptômes du cancer du poumon peuvent être causés par une croissance endobronchique, une extension intrathoracique ou des métastases à distance. De plus, des signes systémiques de cachexie et, occasionnellement, des symptômes de syndrome paranéoplasique peuvent être rencontrés.

- Symptômes et signes de croissance endobronchique

Toux (8 % à 75 %), hémoptysie (6 % à 35 %), douleur, respiration sifflante (0 % à 2 %), pneumonie post-sténotique, dyspnée (3 % à 60 %), stridor (0 % à 2 %)

- Symptômes et signes d'extension intrathoracique

Douleur thoracique (20 % à 49 %), enrrouement, obstruction des voies respiratoires supérieures, triade de Horner, épanchement pleural, épanchement péricardique, dysphagie, diaphragme surélevé

- Signes systémiques de cancer

Perte de poids (0% à 68%), sueurs nocturnes, fatigue, fièvre (0% à 20%)

- Symptômes et découvertes de métastases à distance

Douleurs osseuses (6% à 25%), céphalées, anomalies neurologiques ou psychiatriques, paraplégie, hépatomégalie, fractures pathologiques

- Symptômes des syndromes paranéoplasiques

Syndrome de Cushing, syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, syndrome de Lambert-Eaton, syndrome de Perre-Marie-Bamberger, etc. (**Hammerschmidt *et al.*, 2009**).

### 2.6.2. Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de cancer bronchique repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques et cliniques et une preuve histologique ou cytologique. Le diagnostic de cancer bronchique doit être suspecté, notamment, devant tout symptôme qui ne fait pas sa preuve chez un fumeur ou un ex-fumeur. La conduite à tenir diagnostique sera discutée de manière multidisciplinaire à chaque fois que nécessaire en gardant à l'esprit la nécessité de délais les plus courts possible pour la mise en œuvre du traitement (**Barlesi *et al.*, 2014**).

Aujourd'hui, le dépistage systématique du cancer du poumon n'est pas pratiqué par manque de démonstration d'un rapport bénéfice/risque ou bénéfice/coût suffisant.

La recherche continue pour essayer d'identifier des tests de dépistage efficaces, sans danger et peu coûteux. Lorsque le médecin suspecte la présence d'un cancer du poumon, il peut avoir recours à divers examens complémentaires :

- Des prises de sang.
- Une radiographie des poumons.
- un scanner du thorax et de l'abdomen tomodensitométrie ou de l'ensemble du corps (si le médecin soupçonne la présence de métastases).
- Une fibroscopie des bronches : sous anesthésie locale, une sonde fine est insérée dans les bronches via le nez. Cet examen permet de voir l'état des bronches et de faire, le cas échéant, des prélèvements (biopsies) pour analyse au laboratoire. Cet examen dure dix à vingt minutes et, sans être douloureux, il est assez désagréable.
- Une biopsie du poumon à travers la peau : guidé par les images du scanner, le médecin utilise une aiguille pour aller prélever un petit fragment de tumeur pour analyse. Réalisé sous anesthésie locale, cet examen nécessite une brève hospitalisation.
- Une médiastinoscopie : lors d'une hospitalisation, et sous anesthésie générale, le médecin introduit une sonde fine par une incision faite à la base du cou. Il peut alors voir et éventuellement prélever les ganglions situés entre les poumons, derrière le sternum.
- Une thoracoscopie : sous anesthésie générale, une sonde fine est insérée dans la poitrine pour visualiser les poumons et, éventuellement, faire une biopsie. Cet examen nécessite une hospitalisation.

D'autres analyses sont parfois effectuées sur les cellules cancéreuses prélevées dans les biopsies :

- la mesure de leur vitesse de prolifération (l'index mitotique).

la recherche de l'activation d'un gène, celui de l'EGFR, une substance qui favorise la prolifération des cellules cancéreuses lors d'adénocarcinome ou de carcinome à grandes cellules indifférenciées. Si ce gène est activé, des traitements spécifiques tels que les thérapies ciblées pourront éventuellement être administrés (**L'Institut national du cancer (INCa), 2020**).

Enfin, des examens complémentaires scintigraphie osseuse, par exemple peuvent être réalisés pour rechercher une extension du cancer à d'autres organes (**L'Institut national du cancer (INCa), 2020**).



**Figure 02** : radio X des poumons (ou radiographie thoracique) (**Chirvtt, 2017**)



**Figure 03 :** Découverte fortuite au scanner thoracique d'un nodule de 7 mm (**Lazor, 2012**)

## 2.7. Anatomopathologie

### 2.7.1. Types de cancer des poumons

Les cancers du poumon sont classés en deux types selon les cellules à partir desquelles ils se développent. Il est important de les distinguer car leur prise en charge est différente : ces cancers ne répondent pas tous aux mêmes traitements, et évoluent différemment.

- Les cancers non à petites cellules (CBNPC) : les plus fréquents, retrouvés dans 85 % des cas.
- Les cancers à petites cellules (CBPC) : (environ 15 % des cas) : les plus agressifs, avec des cellules qui se multiplient rapidement. Ce type de cancer a une capacité accrue à se disséminer dans d'autres organes, formant ainsi des métastases dans les os, le foie, le cerveau. (*Fondation pour la recherche médicale, 2022*).

Les formes les plus fréquentes de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont :

L'adénocarcinome bronchique, qui prend souvent naissance en périphérie des poumons ;

Le carcinome épidermoïde, qui se développe habituellement dans les grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon ; (**Institut National de cancer, 2017**).

Le carcinome à grandes cellules, qui peut siéger dans toutes les parties du poumon (**Institut National de cancer, 2017**).

### 2.7.2. Stades de cancer des poumons

Pour déterminer le stade, les médecins s'appuient sur un système international de classification appelé TNM (utilisé pour Tumor, Nodes, Metastasis, ce qui signifie, tumeur, ganglions, métastases).

Ils prennent en compte, entre autres :

- la taille de la tumeur ;
- l'étendue du cancer dans les poumons (la maladie touche un poumon ou les deux) ;
- l'atteinte ou non de structures voisines de la zone où est localisée la tumeur (par exemple, la plèvre, le médiastin, le cœur) ;
- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses ;
- la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps.

Il existe quatre stades différents, numérotés de I à IV :

- les stades I et II, pour les cancers localisés dans le thorax. Selon les cas, aucun ganglion n'est touché ou, alors, un ou plusieurs à proximité de la tumeur. Il n'y a pas de métastase à distance, c'est-à-dire dans d'autres organes.
- les stades III, pour les cancers localement avancés. Dans la majorité des cas, des ganglions situés dans la zone proche des poumons sont atteints. Il n'y a pas de métastase à distance, c'est-à-dire dans d'autres organes ;
- les stades IV, pour les cancers avec métastases dits cancers métastatiques. Des métastases sont présentes à distance, dans d'autres organes que le poumon où est située la tumeur.

Chacun des stades, excepté le IV, est subdivisé en deux catégories A et B, par exemple pour le stade I, IA et IB. (*Institut National de cancer, 2018*).

La classification TNM pour chaque site tumoral suit deux systèmes : une classification clinique (cTNM) qui découle de l'évaluation clinique, endoscopique et radiologique avant traitement, et une classification histopathologique (pTNM), résultant de l'évaluation histopathologique après résection chirurgicale, permettant de décider de l'indication à un traitement adjuvant (*Lambiel et al., 2017*).

### 2.8. Traitements

Le choix des traitements dépend du type de tumeur et de son stade de développement. Il prend également en compte l'état du patient et les éventuelles pathologies associées. Ces décisions sont prises au cours de concertations pluridisciplinaires qui regroupent plusieurs professionnels de santé spécialistes tels que le cancérologue, le radiothérapeute, le radiologue (*Fondation pour la recherche médicale, 2022*).

Il existe trois principaux types de traitements du cancer du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques (ou généraux) comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou l'immunothérapie.

Ces options thérapeutiques peuvent être utilisées seules ou associées. La prise en charge des cancers du poumon avancés a été transformée ces dernières années par la personnalisation des traitements (*Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018*).

### **2.8.1. Chirurgie**

Il s'agit ici de procéder à l'ablation de la tumeur, en procédant soit à une lobectomie c'est-à-dire retirer le lobe pulmonaire où réside la tumeur soit à une pneumectomie (enlever le poumon touché). Elle s'applique principalement aux cancers non à petites cellules si le stade du cancer et l'état du patient le permettent (*Fondation pour la recherche médicale, 2022*).

### **2.8.2. Radiothérapie**

La radiothérapie consiste à exposer la tumeur à des rayons de haute énergie qui détruisent les cellules cancéreuses. C'est un traitement loco-régional qui peut être utilisé seul ou associé à d'autres traitements. L'irradiation est généralement légère mais quotidienne, pratiquée pendant deux à huit semaines (*Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018*).

Les cancers à petites cellules sont traités par chimiothérapie associée éventuellement à la radiothérapie (*Fondation pour la recherche médicale, 2022*).

### **2.8.3. Chimiothérapie**

Consiste à administrer un ou plusieurs médicaments toxiques pour les cellules cancéreuses. Cette approche regroupe de nombreux types de traitements qui diffusent dans tout l'organisme. Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie qui agissent localement contre une tumeur, la chimiothérapie peut traiter des lésions tumorales, qu'elles soient visibles ou non sur les examens d'imagerie médicale (*Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018*).

Pour traiter le cancer du poumon, les principales molécules utilisées sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), la vinorelbine, l'étoposide, la gemcitabine, le pemetrexed et les taxanes (docétaxel, paclitaxel).

Pouvant être associées, elles permettent au médecin d'établir des protocoles adaptés à chaque type de tumeur et à chaque patient (*Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018*).

Et tout au long de la prise en charge, l'équipe médicale peut décider de changer de molécule(s) afin d'augmenter la réponse au traitement. Leur administration se fait le plus souvent par perfusion intraveineuse, parfois par voie orale (comprimés de vinorelbine ou d'étoposide). Les séances de chimiothérapie, ou cycles, ont lieu de façon hebdomadaire ou toutes les 3 à 4 semaines, avec une période de repos entre chaque cycle.

Le traitement s'étend généralement sur une période de 3 à 4 mois minimum. Cependant, sa durée reste variable.

La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines qui se multiplient rapidement, comme celles qui sont à l'origine des cellules du sang, des cheveux ou du tube digestif. C'est la raison pour laquelle les chimiothérapies sont souvent associées à des effets secondaires : la perte des cheveux, une moindre résistance aux infections, une perte d'appétit, une modification du goût, des nausées et vomissements, des stomatites et une fatigue intense.

Des traitements médicamenteux ou des soins de support peuvent être proposés pour prévenir ou soulager ces maux. À l'arrêt du traitement, ces effets secondaires diminuent ou cessent (*Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018*).

#### **2.8.4. Thérapies ciblées**

Sont des traitements médicamenteux qui utilisent de nouvelles molécules s'attaquant plus spécifiquement aux cellules cancéreuses ou à leur environnement. Utilisées pour des cancers du poumon avec des métastases, elles ne permettent pas la guérison mais contrôlent la maladie à long terme chez certains patients.

L'erlotinib, l'afatinib, l'osimertinib et le gefitinib sont des thérapies ciblées couramment utilisées dans le traitement des cancers du poumon. Elles empêchent la croissance tumorale en inhibant l'action de l'EGFR, une protéine qui envoie un signal de division à la cellule tumoral.

Ces médicaments, administrés par voie orale pendant plusieurs mois consécutifs, ont des effets secondaires différents des chimiothérapies conventionnelles : peu de chute de cheveux et peu de toxicité hématologique. En revanche, des éruptions cutanées, des diarrhées ou des troubles de la vision peuvent apparaître plus fréquemment avec ces thérapies ciblées (*Fondation pour la recherche sur le cancer, 2018*).

Ces traitements sont plus efficaces que les traitements « classiques » et génèrent moins d'effets secondaires. Ils sont souvent utilisés en association à la chimiothérapie (*Fondation pour la recherche médicale, 2022*).

#### **2.8.5. Immunothérapie**

Est une stratégie thérapeutique en plein essor qui consiste à utiliser les défenses naturelles du patient pour lutter contre la tumeur.

Le système immunitaire du patient est stimulé afin qu'il reconnaisse les cellules cancéreuses et qu'il les détruise. Elle est utilisée dans les formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules et préférentiellement pour les patients fumeurs. Par ailleurs, sans qu'on puisse

l'expliquer à ce jour, cette stratégie thérapeutique n'est efficace que chez un nombre limité de patients.

Les molécules d'immunothérapie sont délivrées par une injection intra-veineuse en hospitalisation de jour le plus souvent. Concernant les effets secondaires, de façon globale les médicaments d'immunothérapie en présentent moins que la chimiothérapie. Ceci dit, des réactions parfois sévères et incompatibles avec la poursuite du traitement peuvent aussi survenir chez certains patients. Par ailleurs, l'usage en clinique a montré un effet paradoxal de l'immunothérapie : pour certains patients, l'immunothérapie entraîne une hyperprogression de la maladie. Autrement dit, la tumeur se développe plus vite. Les médecins ne sont aujourd'hui pas encore capables de déterminer les patients pour lesquels l'immunothérapie présentera ces effets délétères (*Mon cancer, 2019*).

Selon les cas, les traitements du cancer ont pour objectif(s) de supprimer la tumeur ou les métastases ; de réduire le risque de récurrence ; de ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ; de prévenir et traiter les symptômes et les complications engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible (*Institut National de cancer, 2018*).

### **2.9. Métastases et cancer des poumons**

Le développement de métastases est la cause principale des décès par cancer. La dissémination des cellules cancéreuses à partir de la tumeur primitive est parfois un événement précoce. Toutefois, les cellules cancéreuses disséminées peuvent demeurer dormantes pendant des mois, voire des années (*Hubert, Abastado, 2014*).

Une tumeur peut se déplacer de l'endroit où elle est apparue et se propager à une autre partie du corps. Cela s'appelle une métastase. Le plus souvent, un cancer qui devient métastatique envoie des métastases vers certains organes comme le poumon, le cerveau, les os ou le foie.

Environ 30% des patients atteints d'un cancer ou tumeur solide (On appelle tumeur solide tous les cancers sauf les leucémies, dont les cellules cancéreuses circulent dans le sang ou la lymphe) (rein, côlon, sein...) développent des métastases pulmonaires (*Thiébaux, 2021*).

Un tiers à peu près de tous les patients atteints d'une tumeur maligne développent des métastases au poumon au cours de leur maladie. En fonction du type de tumeur, de la présence de métastases extra-pulmonaires, du nombre et de la répartition des métastases dans le poumon et de la fonction pulmonaire, un traitement ablatif local à visée curative est possible, la chirurgie des métastases jouant alors un rôle majeur (*Rothschild et al., 2017*).

## **2.10. Rémissions et rechutes**

La fin des traitements est une bonne nouvelle, mais cette période de l'après-cancer s'accompagne de nouveaux questionnements sur les plans médical, psychologique, personnel. Après les traitements, un suivi régulier est mis en place. Il est indispensable et doit être effectué selon le programme prévu.

Le suivi a pour principaux objectifs de :

- détecter une éventuelle récurrence de la maladie, c'est-à-dire la réapparition de cellules cancéreuses, au même endroit ou dans une autre région du corps ;
- surveiller la possible apparition d'un cancer différent de celui qui a été traité, surtout si vous présentez un ou plusieurs facteurs de risque ;
- mettre en œuvre les soins de support nécessaires pour rétablir et/ou préserver au mieux votre qualité de vie. Cela concerne la détection et la gestion des effets indésirables des traitements et des complications de la maladie, mais aussi la gestion des conséquences psychologiques du cancer sur votre vie personnelle, sociale et professionnelle.

La durée du suivi dépend du type de cancer pour lequel vous avez été soigné ; ce suivi est instauré au minimum sur une période de 5 ans et peut être poursuivi « à vie ».

Le suivi comprend le plus souvent un examen clinique régulier, des bilans sanguins et des examens d'imagerie (IRM, scanner, échographie, etc.) (*Institut National de cancer, 2021*).

### **2.10.1. Rémissions**

On parle de rémission lorsque la maladie perd du terrain et que l'état du patient s'améliore, et de rémission complète en l'absence de signes de la maladie. L'état d'un patient peut cependant s'améliorer sans que l'on puisse déjà parler de rémission. Une rémission complète ne signifie pas pour autant qu'un cancer est guéri, car certaines cellules cancéreuses peuvent simplement être "dormantes", par exemple trop petites pour être détectées lors des examens. C'est pourquoi les traitements sont parfois poursuivis alors même qu'une rémission est constatée. Si la rémission complète dure au moins cinq ans, on parle généralement de guérison. Mais il n'existe pas de règle absolue. Parfois le cancer est guéri plus tôt. Dans le cas d'un cancer à croissance rapide, si une récurrence doit intervenir, ce sera généralement avant ce délai de cinq ans. En médecine, on parle de guérison à partir de la disparition complète des signes d'une maladie. En cancérologie, le concept de guérison est utilisé avec davantage de prudence puisqu'il s'évalue en fonction du temps passé à partir d'une rémission complète de la maladie (*Mon cancer, 2019*).

**2.10.2. Rechute**

Lorsqu'un le patient a été traité, il est nécessaire de surveiller toute apparition d'une récurrence du cancer du poumon. Cependant, la meilleure des préventions reste celle qui vient en amont, comme éviter les facteurs à risques (notamment ne pas fumer) et manger sainement.

On parle de rechute ou de récurrence de cancer des poumons lorsque celui-ci réapparaît dans les poumons après avoir été traité une première fois. Sa réapparition peut se faire précisément au même endroit, dans la même zone, ou à distance.

Il ne s'agit pas d'un nouveau cancer, mais généralement de cellules cancéreuses ayant échappé à la chirurgie du cancer du poumon. C'est souvent le cas :

- Lorsque les cellules cancéreuses se situent dans des zones difficiles d'accès (exemple : tumeurs de l'apex pulmonaire, partie haute du poumon au niveau des premières côtes).

Ou si les ganglions du médiastin ont été atteints par la tumeur (et ce, même si un curage ganglionnaire a été réalisé) (**Ooreka Santé, 2022**).

C'est justement pour limiter le plus possible ces risques de rechute que les différentes méthodes (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) sont combinées.

De plus, les rechutes sont fréquentes puisque les poumons peuvent aussi être le siège de cancers secondaires avec l'apparition de métastases. Les rechutes dans cette zone peuvent donc être liées à un autre cancer.

Les récurrences peuvent survenir aussi bien :

- immédiatement après la fin du traitement du cancer du poumon ;
- plusieurs mois, voire années plus tard.

Néanmoins, les risques de récurrences diminuent avec le temps. Il y a ainsi moins de risques d'être victime d'une récurrence de cancer pulmonaire au bout de 5 ans que seulement 1 an après la fin du traitement (**Ooreka Santé, 2022**).

*Chapitre II*

*Vitamine C*

## 1. Généralité sur les vitamines

Les vitamines sont des substances organiques indispensables, sans valeur énergétique propre, que l'homme ne synthétise pas, ou en quantité insuffisante. Aujourd'hui, seules treize molécules répondent à cette définition : si elles ne sont pas apportées par l'alimentation, des troubles fonctionnels puis anatomiques apparaissent, qui s'avèrent fatals à plus ou moins longue échéance. Les vitamines ont des fonctions métaboliques variées, dont les mécanismes commencent à être mieux connus. De nombreuses études épidémiologiques ou expérimentales suggèrent que certaines d'entre elles auraient un rôle protecteur vis-à-vis du développement de certaines pathologies dégénératives (**Limbach, Guillard, 2007**).

Les vitamines ont été désignées par des lettres A, B, C ...par ordre alphabétique respectant plus ou moins la chronologie de la découverte de leur action. Plusieurs molécules ont parfois été regroupées sous une même lettre, un numéro étant alors ajouté pour les différencier (vitamines B1, B2, B6, B12....).

Ce sont des molécules très différentes aussi bien dans leur structure que dans leur action sur l'organisme et le seul classement qu'on a pu opérer a consisté à les séparer en deux groupes : celles qui sont solubles dans l'eau (hydrosolubles) et celles qui sont solubles dans les matières grasses (liposolubles) (**Gomez, 2022**).

## 2. vitamine C

### 2.1. Définition

Il s'agit d'une molécule hydrosoluble, sensible à la chaleur, à l'eau et à la lumière, composée de 6 atomes de Carbone, 8 atomes d'Hydrogènes et 6 atomes d'Oxygènes (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>), sa nomenclature IUPAC est 5-(1,2-dihydroxyéthyl)-3,4dihydroxyfuran-2-one.

L'acide déshydrascorbique (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>), sa forme oxydée, est peu présente sous cette forme dans le plasma, car rapidement il sera réduit en acide ascorbique par le glutathion notamment (**Herberg et al., 2004**).

La vitamine C est un acide organique que l'on trouve naturellement sous forme L-ascorbique. Il s'agit comme un anti oxydant en captant les électrons lors des réactions d'oxydoréduction et peut libérer un groupement hydroxyle lors des réactions d'hydroxylation (**Sekli-Belaidi, 2011**).

### 2.2. Historique

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une très grave maladie, le scorbut, il est décrit pour la première fois dans le papyrus d'Ebers, en 1550 av J.-C. caractérisée par des douleurs osseuses, des hémorragies gingivales et une forte anémie; Cette maladie touchait beaucoup plus les marins, et de manière générale toute personne privée d'aliments frais

pendant trop longtemps. Au 18<sup>ème</sup> siècle, un médecin de la marine anglaise, James Lind démontre l'efficacité de quelques gouttes de jus d'orange ou de citron dans le traitement préventif et curatif du scorbut. Il suffisait que les marins en absorbent quotidiennement pour se protéger et ne plus souffrir de cette maladie.

Ce n'est qu'en 1928 qu'un biochimiste hongrois, Albert Szent Györgyi, isole une substance cristalline du jus de citron qu'il dénomma «Acide ascorbique» en référence à ses effets bénéfiques sur le scorbut.

Cette découverte lui valut un prix Nobel en physiologie ou médecine en 1938. Ce fut également l'année de la première synthèse d'une vitamine à des fins commerciales. L'acide ascorbique est appelé de manière plus courante «vitamine C»

**(Debord, 2004).**

En 1960, un chimiste américain, Linus Carl Pauling, double prix Nobel en chimie et en physique, à qui l'on doit l'essentiel de ce que l'on sait sur les vertus médicales de l'acide ascorbique, il a été atteint d'un grave cancer, et comme il est un grand promoteur de la vitamine C, il n'hésita pas à en consommer de très fortes doses (plus de 10g/jour) afin de prouver l'efficacité de cette molécule. Coïncidence ou pas, loin d'être emporté par la maladie en quelques mois comme le pronostiquaient ses médecins, il vécut jusqu'à l'âge de 90 ans **(Magiorkinis, Beloukas, Diamantis, 2011).**

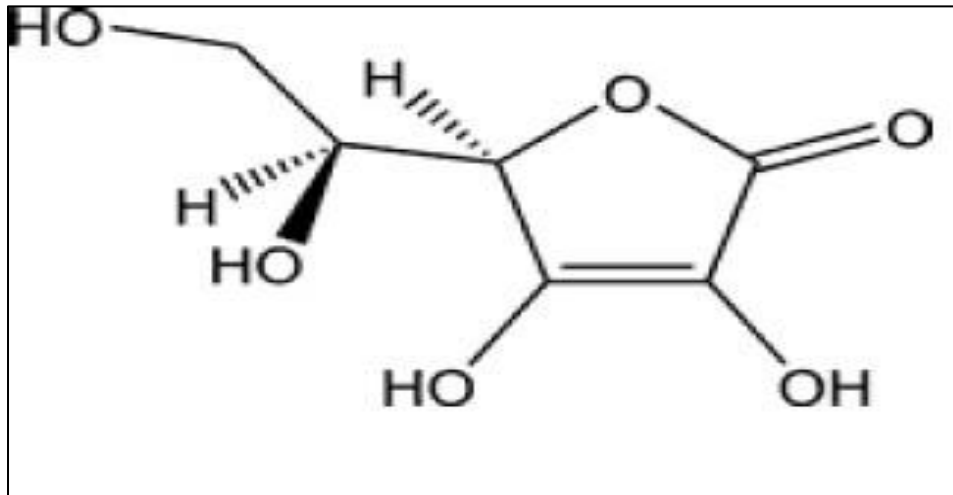
De nos jours, le scorbut affecte en priorité les populations dénutries des régions isolées et pauvres des pays en voie de développement, ainsi une épidémie de scorbut a touché l'Afghanistan après la guerre civile en 2002 et plus de dix mille cas de scorbut ont été décrits dans les années 1990 parmi les réfugiés Ethiopiens **(Desenclos et al., 1989).**

Les états de carence en vitamine C asymptomatiques sont fréquents dans les pays tropicaux, elle est observée également dans le Sahel lorsque la saison sèche rend les légumes et les agrumes rares **(Dillon, 2000).**

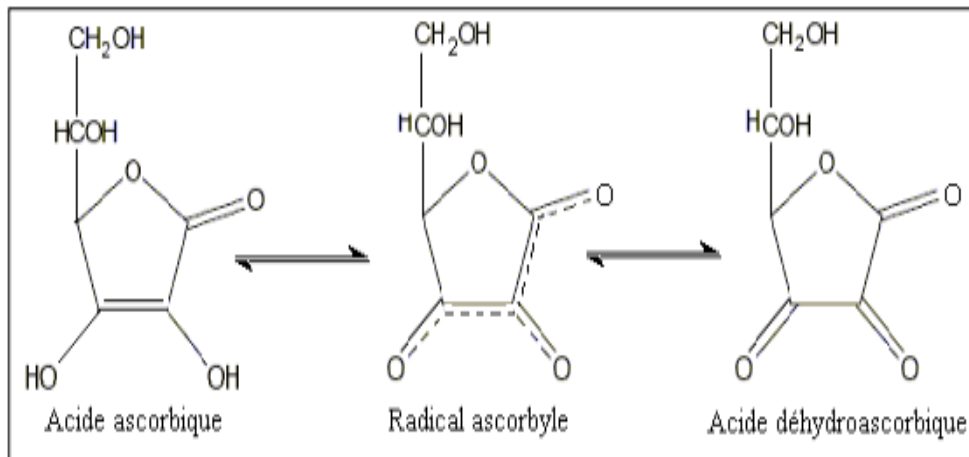
### **2.3. Structure chimique**

C'est Haworth, en 1932, qui a établi pour la première fois la structure chimique de l'acide L-ascorbique. De formule brute  $C_6H_8O_6$ , elle possède une fonction hydroxyle responsable de ses principales propriétés **(Sekli-Belaidi, 2011).**

Elle peut être oxydée en acide déhydroascorbique ( $C_6H_6O_6$ ) préférentiellement dans les milieux alcalins. Ces 2 molécules actives vont coexister physiologiquement dans les liquides de l'organisme à des proportions différentes. En effet, l'acide déhydroascorbique ne représente que 5 à 20% de la vitamine C circulante dans le sang contre 80 à 95% pour l'acide L-ascorbique (Magiorinis, Beloukas, Diamantis, 2011).



**Figure 04** : Structure chimique de l'acide ascorbique (Darrigan, 2008).



**Figure 5** : Forme réduite, forme radicalaire et forme oxydée de la vitamine (Kieffer, 2020).

## 2.4. Propriétés physicochimiques

**Tableau 1** : propriétés physicochimiques (Afssa, 2022).

Classification	Antioxygène E300.
Dénomination chimique	Acide ascorbique ; Acide L (+) – ascorbique.
Formule brute	$C_6H_8O_6$
Masse moléculaire	176.13 g/mol
Dénomination et présentation	Acide ascorbique, poudre de granulométrie variable, divers teneurs et présentations commerciales selon les fournisseurs.
Aspect	Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre.
Solubilité	très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'éther.
PH	2,4 à 2,8 dans une solution aqueuse 2%.
Stabilité	Relativement stable à l'air sec, très oxydable en solution aqueuse et en mélanges, surtout en présence d'alcalin, de cuivre et de fer.
Intervalle de fusion	189°C-193°C avec une légère décomposition.
Pouvoir rotatoire spécifique	$2D_0 = +20,5^\circ \text{ à } +21,5^\circ$ (Concentration=10% dans l'eau, b589 nm, 20°C)

## 2.5. Meilleures sources

En règle générale, la vitamine C est abondante dans les végétaux à chlorophylle et caroténoïdes (légumes, salades et fruits frais).

Fruits frais : groseilles, fraises, citron, oranges, kiwis, acérola.

Légumes frais : chou-fleur, brocoli, poivron, pomme de terre et le persil.

C'est le Camú-Camú, fruit à baie d'Amazonie, qui a la plus forte teneur régulière en vitamine C naturelle au monde, loin devant l'acérola. (**Voir tableau2**).

**Tableau2:** Les meilleures sources naturelles de vitamine C (Afssa, 2022).

Aliment	Teneur en mg/100g
Camú-Camú	2800
Lycium	2500
Acérola	1500
Cynorrhodon	1200
Argousier	750
Cassis	200
Persil	170
Kiwi	80
Citron	65
Orange	60
Pomme de terre	15
Cerise	10

## 2.6. Apport journaliers

La Vitamine C n'est pas produite par le corps humain, elle nécessite donc un apport exogène. Dans certaines situations pathologiques (comme le stress, l'inflammation, l'infection) les besoins en vitamine C peuvent être accrus. Certains modes de vie comme la consommation excessive d'alcool ou le tabagisme peuvent entraîner le même phénomène.

Chez les adultes, les principales sources d'apport en vitamine C sont les fruits (agrumes) puis les légumes à égalité avec les boissons fraîches sans alcool (essentiellement les jus de fruits). Son apport se fait donc par l'alimentation. La cuisson des aliments diminue leur teneur en vitamine C (WEN *et al.*, 1996).

Les apports nécessaires conseillés varient en fonction de l'âge, L'ANSES a défini un ANC pour la vitamine C, c'est à dire l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5% des individus), population en bonne santé comme il est indiqué dans ce Tableau (WEN *et al.*, 1996).

**Tableau 3** : apport nutritionnel conseillé en vitamine C

Age	Apport conseillé (mg/jour)
Nourrissons	50
Enfants 1-3ans	60
Enfants 4-6ans	75
Enfants 7-9ans	90
Enfants 10-12ans	100
Adolescents 13-19ans	110
Adultes 20-60ans	110
Personnes âgées	120
Femme enceintes	120
Femme Allaitantes	130

D'après l'ANSES il est recommandé de consommer environ 500g de fruits et légumes par jour afin d'assurer la couverture des besoins quotidiens en vitamine C.

## 2.7. Pharmacocinétique

Deux voies d'apport existent : d'une part, la vitamine C d'origine alimentaire est absorbée rapidement au niveau intestinal, puis distribuée largement. D'autre part, elle est facilement synthétisable à partir du glucuronate dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules hépatiques et rénales. L'excès de vitamine C n'est pas stocké mais il est excrété (**Lechowski, Nagorna-Stasiak, 1995**).

### 2.7.1. L'absorption de la vitamine C

Suite à son ingestion, la vitamine C va être absorbée au niveau de la muqueuse buccale par diffusion simple, au niveau du pharynx via un mécanisme de transport actif, au niveau de la muqueuse stomacale et principalement au niveau de l'iléon (90% de l'apport en vitamine C y est absorbé).

L'absorption au niveau de l'iléon va se faire de plusieurs manières en fonctions de la quantité qui est ingérée (**Sciences progresse, 2013**).

Par un mécanisme de transport actif (lorsque la consommation est normale), c'est-à-dire que le transport de la molécule consomme de l'ATP et nécessite un transporteur.

Dans le cas de l'acide L-ascorbique on va retrouver 2 protéines, l'une qui est responsable de l'absorption au niveau des cellules épithéliales intestinales et l'autre responsable du transport vers les autres organes. Dans le cas de l'acide déhydroascorbique, soit la forme oxydée de la vitamine C, ce sont les transporteurs GLUT qui assurent le passage par diffusion facilitée au sein des membranes plasmiques. C'est un transport qui ne nécessite pas d'apport d'ATP **(Regina, 2003)**.

- Par diffusion passive, c'est-à-dire que le transport ne consomme pas d'énergie et que la molécule en question traverse librement la membrane plasmique en fonction du gradient de concentration. C'est le cas lorsque les doses ingérées sont importantes soit plus de 1g/jour **(Regina, 2003)**.

L'absorption de l'acide déhydroascorbique est plus importante au sein de notre organisme, cependant, c'est l'acide L-ascorbique qui prédomine dans les tissus ainsi que dans le sang.

Cela s'explique car les cellules vont réduire rapidement la forme oxydée pour obtenir de l'acide L-ascorbique. C'est le cas notamment des globules rouges qui possèdent un transporteur GLUT 1 capable de capter la forme oxydée pour la réduire ensuite. Ce système de recyclage est propre aux espèces incapables de synthétiser l'acide L-ascorbique et permet d'expliquer pourquoi nos besoins en vitamine C sont moindres comparés aux espèces qui peuvent la produire.

Une fois que la Vitamine C a diffusé au sein de l'ensemble tissulaire, elle ne peut être stockée. C'est pourquoi il est nécessaire d'en consommer régulièrement car au bout de 2 à 3 semaines les réserves chutent **(Halligan, 2005)**.

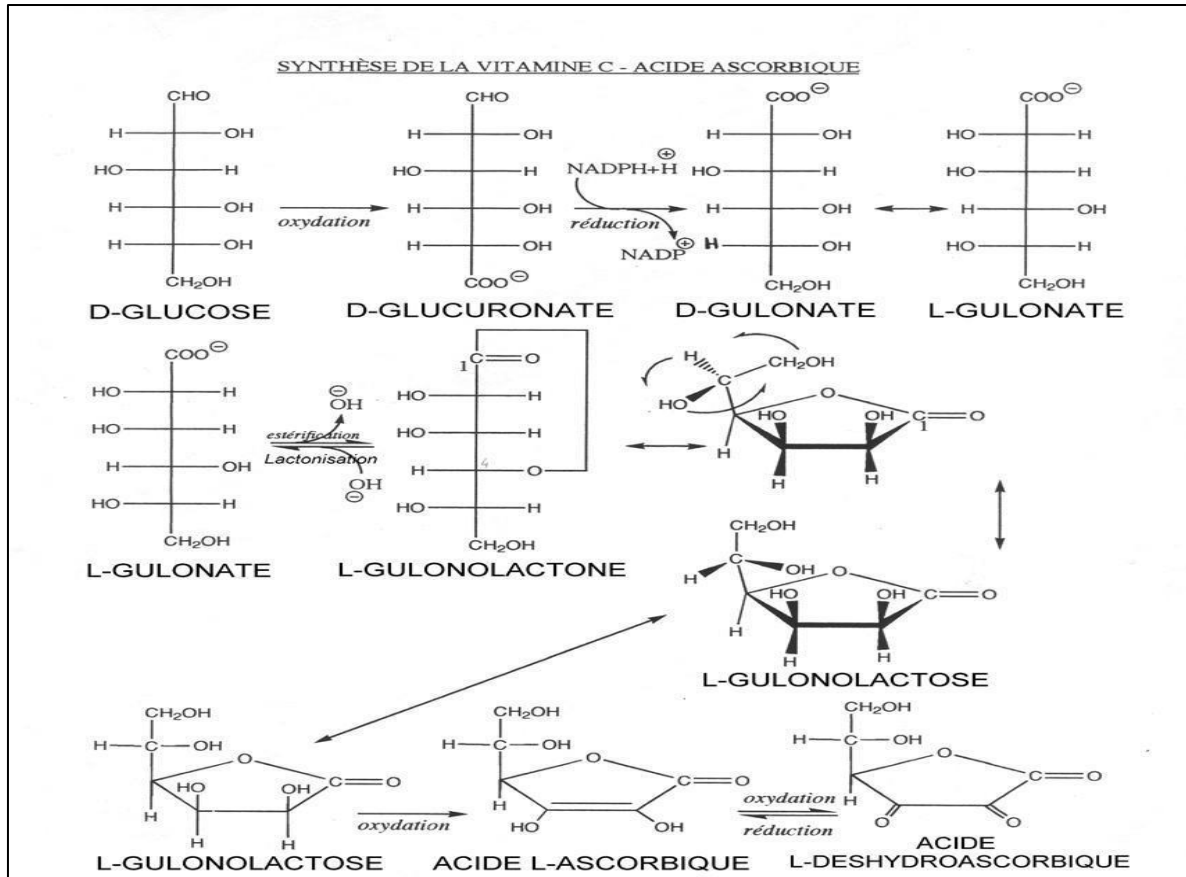
### **2.7.2. Elimination de la vitamine C**

Son élimination se fait en majeure partie par voie urinaire, sous sa forme originelle et sous forme de métabolites secondaires (en majorité l'acide oxalique 55%). Dès que la dose ingérée atteint les 100mg/jour, elle est excrétée via les urines. A l'état physiologique le pourcentage d'excrétion urinaire augmente en fonction de la dose ingérée. La vitamine C est aussi éliminée par voie fécale et sudoripare.

L'absorption digestive et l'excrétion urinaire, toutes deux doses dépendantes, vont être responsables de la limitation du taux plasmatique de la vitamine C dans l'organisme **(Halligan, 2005)**.

## 2.8. Synthèse chimique

Le passage du laboratoire de recherche à l'usine de fabrication a été une étape décisive mise en place par T. Reichstein, en 1933, qui propose à la firme F. Hoffman- la Roche de produire industriellement la vitamine C à partir du glucose selon un procédé original (Afssa, 2022).



**Figure 06:** procédé de Reichstein-Grüssner de synthèse de l'acide L-ascorbique (Afssa, 2022).

## 2.9. Rôles physiologiques et biologiques de la vitamine C

### 2.9.1. Réactions d'hydroxylation

La vitamine C intervient dans de nombreuses réactions biochimiques par un mécanisme d'hydroxylation.

#### Synthèse du collagène

La vitamine C est un cofacteur indispensable à la proline et à la lysine oxydase qui interviennent dans la biosynthèse du procollagène et sont responsables de la formation d'hélices de collagène stables. Le collagène, synthétisé par les fibroblastes, joue un rôle très important dans la constitution du tissu conjonctif (*Haute Autorité De Santé, 2018*).

#### Synthèse des catécholamines

La vitamine C joue un rôle de cofacteur dans la synthèse des précurseurs des catécholamines :

transformation de la phénylalanine en tyrosine, puis transformation de la dopamine en noradrénaline.

Synthèse de la carnitine

L'acide ascorbique intervient dans la synthèse de la carnitine à partir de la lysine et de la méthionine en permettant des réactions d'hydroxylation.

Autres réactions d'hydroxylation

La vitamine C intervient également dans la conversion du cholestérol en acides biliaires, ainsi que dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes surrénales. Elle participe aussi au catabolisme des toxiques et carcinogènes par les cytochromes P450 hépatiques (*Haute Autorité De Santé, 2018*).

### **2.9.2. Métabolisme du fer**

L'acide ascorbique favorise l'absorption du fer non héminiques ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (réduction des ions ferriques en ions ferreux et chélation des ions ferriques) et joue un rôle dans la mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre (fer circulant lié à la sidérophiline et fer de réserve lié à la ferritine).

### **2.9.3. Interaction avec l'acide folique**

La vitamine C ralentit l'oxydation irréversible de l'acide tétrahydrofolique, forme physiologiquement active de l'acide folique (*Haute Autorité De Santé, 2018*).

### **2.9.4. Interaction avec l'histamine**

La vitamine C intervient dans le métabolisme de l'histamine. En présence d'ions cuivre, elle prévient son accumulation et favorise sa destruction.

### **2.9.5. Vitamine C et système immunitaire**

La vitamine C augmente la mobilité des leucocytes. Elle favorise la différenciation des lymphocytes ainsi que la production d'immunoglobulines. (*Haute Autorité De Santé, 2018*).

### **2.9.6. Action sur les plaquettes**

L'absence de vitamine C entraîne une hypoagréabilité plaquettaire et donc un allongement du temps de saignement.

### **2.9.7. Pouvoir réducteur et antioxydant**

La vitamine C est un des quatre antioxydants de l'alimentation avec la vitamine E, le bêta-carotène et le sélénium. Elle est considérée comme le principal antioxydant non enzymatique de l'organisme avec le glutathion. Il s'agit d'un puissant réducteur qui participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés responsables de la destruction prématurée de l'ADN et de la membrane cellulaire, assurant ainsi une protection contre les agents toxiques pour la cellule. L'acide ascorbique est capable de prévenir la peroxydation lipidique induite

par les radicaux libres oxygénés en favorisant la régénération de la vitamine E. Par ailleurs, il inhibe la formation des produits d'oxydation et de glycation avancée des protéines (*Haute Autorité De Santé, 2018*).

### 2.10. Toxicité de la vitamine C

La toxicité de la vitamine C est très faible et sans danger, car la molécule étant hydrosoluble, elle est spontanément éliminée lors d'excès éventuels par l'urine. Aucune étude n'a révélé que l'acide ascorbique est cancérigène ou tératogène ou qu'il cause des effets indésirables sur la reproduction. Les apports élevés en vitamine C ont été signalés comme ayant une faible toxicité. Des effets indésirables ont été rapportés principalement après de très fortes doses (supérieures à 3 g/jour). Les effets indésirables associés à une consommation très élevée sont la diarrhée et d'autres troubles gastro-intestinaux, l'augmentation de l'excrétion d'oxalate et la formation de calculs rénaux, l'excrétion d'acide urique, les effets pro-oxydants, le conditionnement systémique (rebond scorbut) entraînant une surcharge en fer, une réduction de la vitamine B12 et du cuivre, une augmentation de la demande en oxygène et une érosion de l'émail dentaire. (*Pacier, Martirosyan, 2015*).

Dans une étude assez récente, la production de calculs d'oxalate de calcium chez les patients atteints de problèmes rénaux est le plus remarquable effet indésirable de la consommation élevée en vitamine C. Aussi une préoccupation supplémentaire concerne une surproduction de fer. Bien que cela soit un effet bénéfique dans la plupart des cas, mais il existe un potentiel de surcharge chez certains individus atteints de maladies telles que l'hémochromatose, l'anémie, la bêta-thalassémie (*Pacier, Martirosyan, 2015*).

## 3. Dosage de la vitamine C

Les vitamines hydrosolubles ont suscité un grand nombre de méthodes de dosage avec différents principes. On ne cherche pas toujours les mêmes résultats soit on s'intéresse à l'efficacité vitaminique dans un aliment ou bien on dose des molécules chimiques définies. Plusieurs méthodes biologique, chimique et physique de dosages ont pu être développées. Actuellement, les méthodes sont basées sur des réactions colorées de la molécule vitaminique. Le plus important, c'est la préparation des extraits qui exige des soins attentifs (*Adrian, 1956*).

### 3.1. Méthode d'extraction

L'extraction de la vitamine C se fait par des méthodes bien précise et fine car elle se dégrade facilement au chauffage, en présence de la lumière et l'oxydation, les méthodes les plus courantes sont classées comme suit : (*Sari, Wafaa, 2017*).

### 3.2. Extraction sous vide assisté par micro-ondes

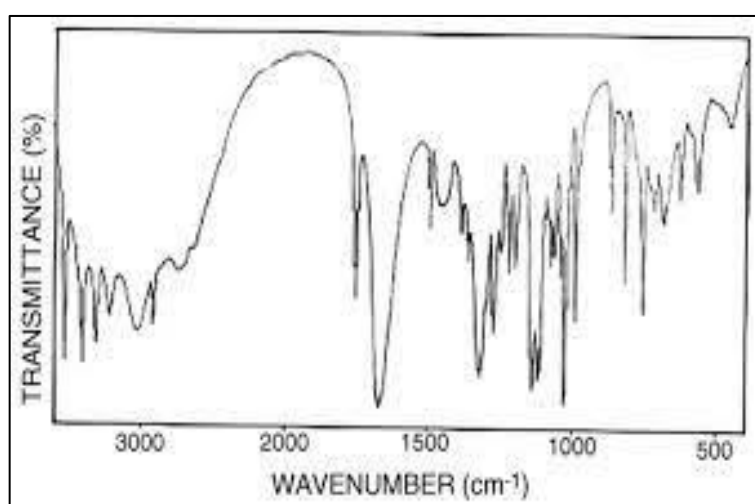
C'est la plus récente, économique et rapide des techniques, cette méthode est impliquée dans le domaine d'extraction par Franke (1996) et Loupy (2006). Elle se base sur trois procédés principaux : L'extraction par solvant (l'hexane ou l'éthanol) assisté par micro-ondes, l'hydrodistillation par micro-ondes sous vide pulsé et l'hydrodiffusion assistée par micro-ondes. D'autres méthodes d'extraction plus onéreuses sont mises en évidence telles que l'extraction par l'acide métaphosphorique et l'extraction par voie enzymatique.

### 3.3. Méthodes de dosages

Plusieurs méthodes ont été développées pour la détermination de la quantité en acide ascorbique: titrimétrie, voltamétrie, potentiométrie, fluorométrie, spectrophotométrie, enzymatique, cinétique à base de la chimiluminescence, les analyses d'injection d'écoulement (FIA) et la chromatographie (Sari, Wafaa, 2017).

Le dosage de la vitamine C peut se faire par diverses méthodes plus ou moins rapides et faciles à exécuter. Les méthodes les plus courantes sont la détection FT-IR et la détection par RMN qui sont non destructives.

La spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge à travers l'échantillon. Elle permet d'identifier les fonctions chimiques présentes grâce à la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques. Cette technique permet une caractérisation qualitative à partir de sa signature spectrale et quantitative permettant le dosage d'une substance à de très faibles teneurs (Panicker *et al.*, 2006).



**Figure 07 :** spectre FT-IR de la vitamine C (Schwartz, 2016).

La RMN permet la caractérisation de la structure du ou des composés moléculaires présents dans l'échantillon analysé. Grâce à des tables, les déplacements chimiques des pics peuvent être identifiés à un groupement permettant d'identifier l'espèce analysée. La RMN du proton  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  est la plus utilisée, des spectres 3D peuvent également être utilisés pour déterminer la structure moléculaire d'espèces plus complexes. La RMN permet donc une analyse qualitative mais aussi quantitative en évaluant la proportion de l'espèce suivant la hauteur du pic en comparaison avec une autre espèce (**Panicker *et al.*, 2006**)

Les analyses par UV et fluorescence sont également très utilisées pour détecter la vitamine C. L'HPLC permet un dosage précis de la substance présente dans l'échantillon.

La caractérisation de la vitamine C peut aussi se faire par des méthodes titrimétriques avec différents réactifs comme le 2,6-Dichlorophenolindophenone (DCIP) et la tetrachlorobenzoquinone. La DCIP est le réactif le plus populaire pour le titrage de l'AA, basé sur la réduction du DCIP par l'AA en solution acide. La tetrachlorobenzoquinone est recommandé pour doser l'AA, en présence d'EDTA qui agit comme chélatant de métaux, une coloration jaune-doré est observée à l'équivalence. D'autres méthodes peuvent être envisagées : électrochimie, chimiluminescence, cinétique et polarographie (**Arya *et al.*, 2000**).



*Partie pratique*  
*Méta-analyse*



*Matériels et Méthodes*

## Matériels et méthodes

---

Nous désirons étudier à travers cette méta-analyse les effets de la vitamine C sur le cancer des poumons. Aucune méta-analyse n'a jamais, à notre connaissance, été effectuée sur ce sujet en Algérie.

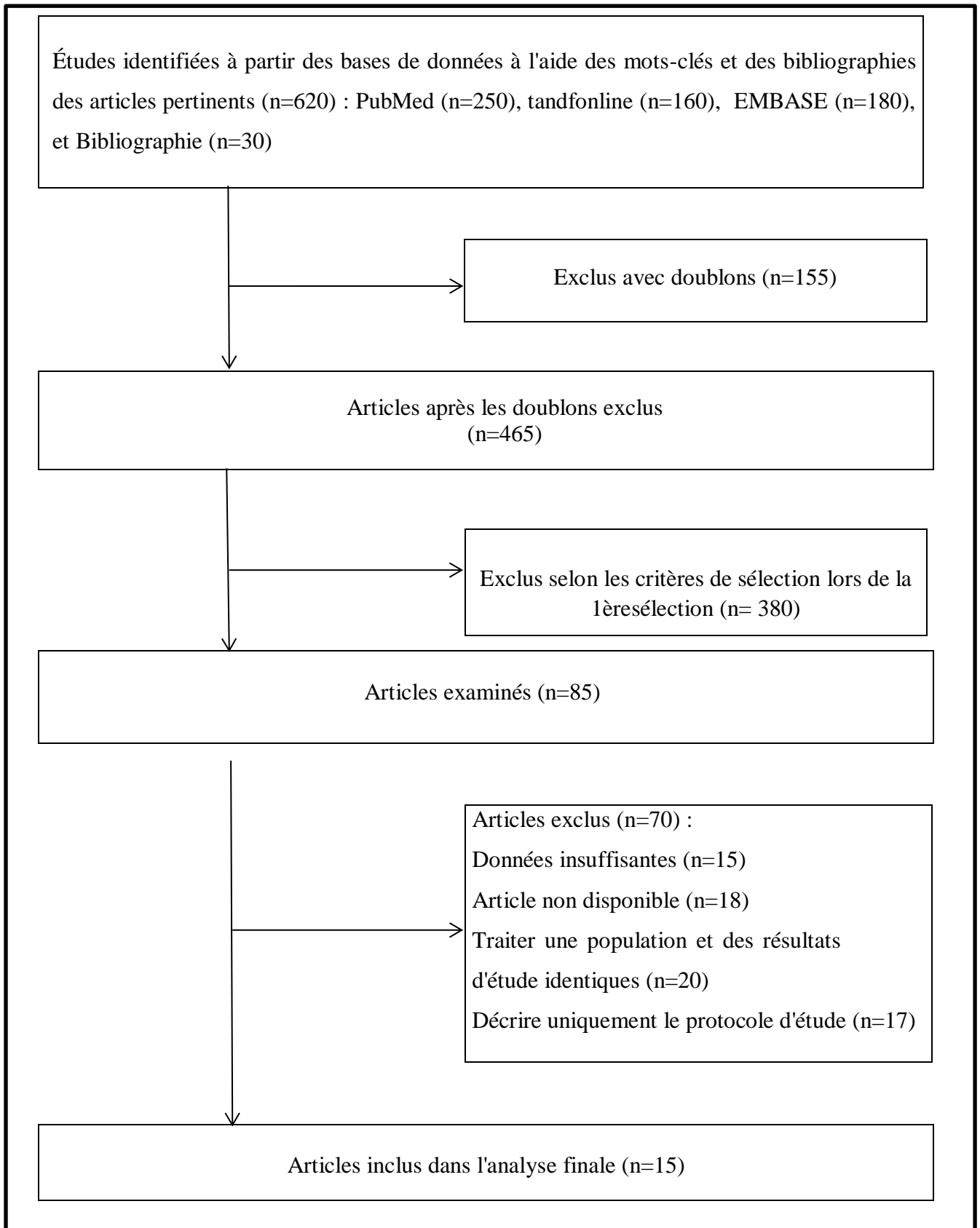
Nos recherches ont été effectuées entre Mars 2022 et Juin 2022 à partir des bases de données : Pub Med, Science Direct, research gate, SNDL et Google Scholar en combinant les mots clés suivants :

Cancer des poumons, acide ascorbique, vitamines, antioxydants, poumons, vitamine C, traitements, incidence, mortalité.

Notre étude Préliminaire a été effectuée sur 620 articles où nous avons tenu compte de l'année de publication, en ne sélectionnant que des articles parus dans (1984-2022) années.

Nous avons éliminé les articles traitant : les antioxydants et compléments alimentaires, cancers et alimentations, carence en vitamine c, cancer des poumons et chimiothérapie, mode d'action de la vitamine C, les interactions entre les vitamines, potentiels antioxydants des vitamines, traitements des cancers. Alors que le reste des articles a été sélectionné selon les critères présentés dans la **figure N°08**.

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 de 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 08** : Organigramme de l'identification des études pertinentes.

### **Critères de jugement**

Nous avons décidé dans notre travail d'étudier les effets de la vitamine C sur les critères : risque, prévention, Guérison

### **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, de chaque groupe «prévention» et «guérison» :

#### **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).

#### **Données continues**

Du nombre des patients de chaque groupe ;

De la moyenne pour chaque groupe ;

De l'écart type (SD) ou SEM pour chaque groupe.

### **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.

### **Logiciel utilisé**

Nous avons utilisé le logiciel Revman 5.4 élaboré par Cochrane Collaboration Center, Qu'est disponible gratuitement sur le site de cette association (<https://community.cochrane.org>).

RevMan 5.4 fonctionne sous Windows®, MAC OS

Ce logiciel permet de réaliser plusieurs types de résultats graphiques (Forest plots et Funnel plots), 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, possibilité de traitement de plusieurs résultats, intelligence artificiel).

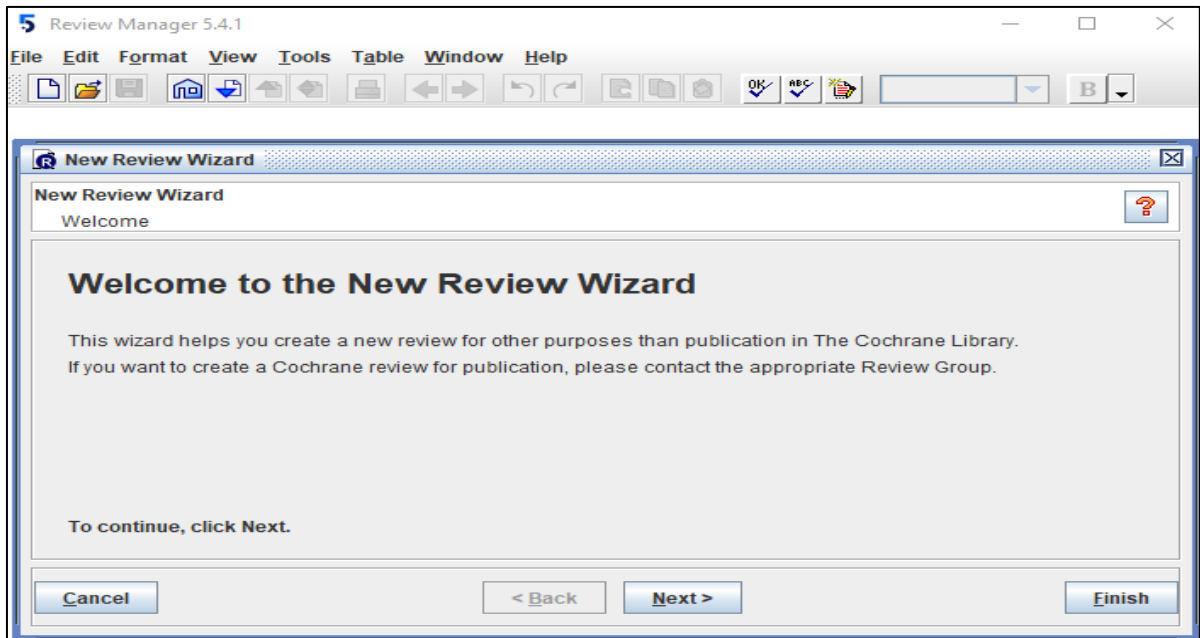
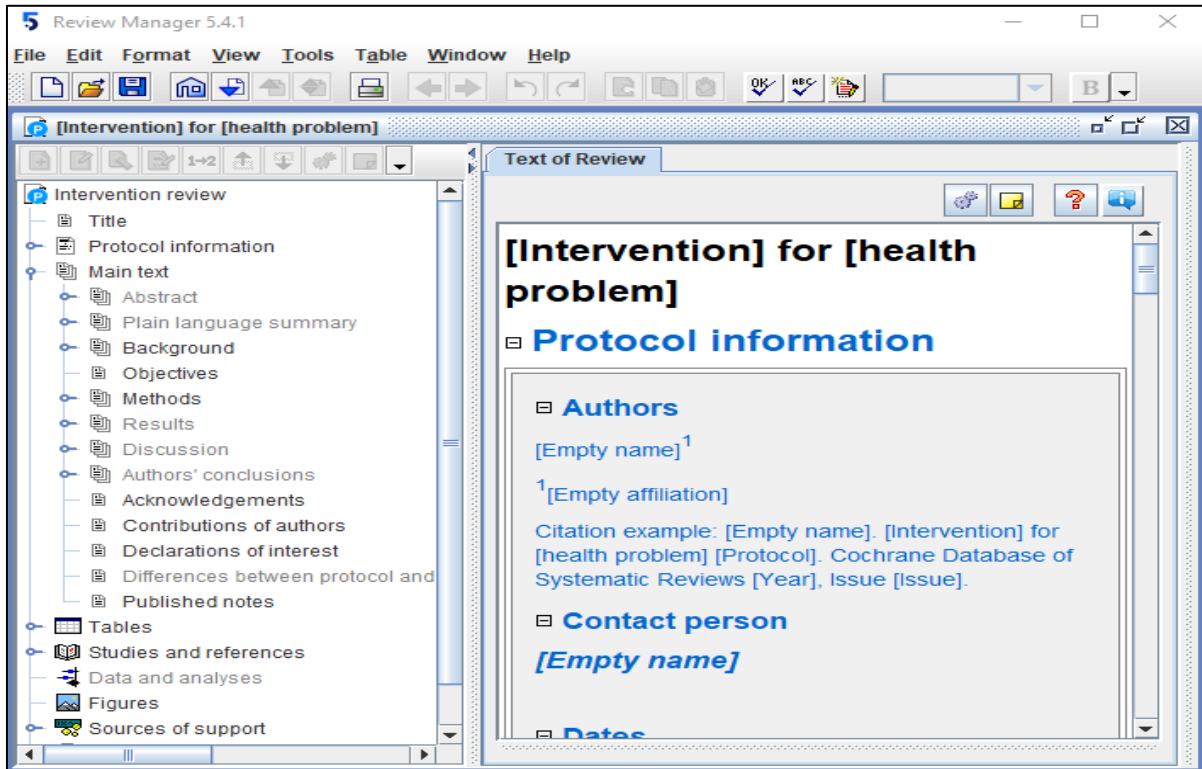


Figure 09 : Images présentatives du logiciel Revman 5.4.1

## *Résultats et Discussion*

**Résultats et Discussion**

A travers ce tableau nous avons pu collecter les données des différentes études cliniques sous l'ordre suivant selon plusieurs variables : auteurs, lieux, conception d'étude, nombre de participants, type de compléments, mode d'administration, la dose, résultats, type de cancer.

**Tableau 04 :** Caractéristiques des études sur la vitamine C apport alimentaire et intraveineuse et le risque de cancer des poumons

Auteurs	Ashutosh K Pathak (2005)	Burton w. Lee (1998)	Duk- Hee Lee (2009)	Eduardo De Stefani (2009)
Lieux	Canada	Etats-Unis	Etats- Unis	Uruguay
conception	Essai randomisé	Cas/témoins	Essai clinique	Cas/témoins
Nombre de participants	136 cas	328 cas /328témoins	700 cas	541cas/540 témoins
Type de compléments	Vitamin C, E, Beta carotène	Vitamine C, E, A, et carotènes	Vitamine C, zinc, et Fer héminique	Vitamine C, E, glutathion, caroténoïdes, et flavonoïdes
Mode d'administra	Intraveineuse	Apport alimentaire	Apport alimentaire	Apport alimentaire
Dose	6100mg/j	368mg lobe inférieur /288mg lobe supérieur	>500mg/j	/
Résultats	24 patients présentant une réponse partielle et deux une réponse complète dans le bras combiné, 24 patients présentant une RP et aucun RC dans le bras de chimiothérapie seul	Une forte association inverse entre la localisation de la tumeur du lobe supérieur et la consommation de légumes de légumes jaune-orange et de vitamine E.	un apport alimentaire élevé en fer hémique peut augmenter le risque de cancer du poulmon, tandis qu'un apport alimentaire élevé en zinc et en vitamine C peut réduire le risque de cancer du poulmon	À l'exception du lycopène et de la vitamine C, les antioxydants restants étaient associés à des réductions significatives du risque de cancer du poulmon.
Type de cancer	poumons	poumons	Poumons	Poumons

Hugh D. Riordan (2005)	JA García-Lavandería (2022)	J Michael Gaziano (2009)	Junwen Ou (2017)
Etats-Unis	Espagne	Etats-Unis	La Chine
Etude clinique	Cas/ témoins	Randomisée en double aveugle contrôlée par	Randomisé
24 cas	438 cas/ 781 témoins	14641 cas	15 cas
Vitamine C	Légumes et fruits (orange, kiwi, brocoli,...)	Vitamine C et E	Vitamine C
Intraveineuse	Apport alimentaire	Apport alimentaire	Intraveineuse
150-710 mg/kg/j	6 fois par semaine	500mg	1g/kg 1.2g/kg 1.5g/kg
Les événements indésirables associés à ce traitement ont été peu nombreux et pour la plupart mineurs, le traitement par ascorbate n'a pas provoqué de détresse rénale aiguë, à condition que le patient n'ait pas d'antécédents de problèmes rénaux et que l'effet du traitement par ascorbate intraveineux sur la numération globulaire et les paramètres chimiques ait été dans la plupart des cas minime. Sur la base de ces résultats d'autres études cliniques avec perfusion intraveineuse d'ascorbate à haute dose sont justifiées.	Une consommation de une à six fois par semaine montre une association négative avec le risque de cancer du poumon pour les oranges	Ni vitamine E ni vitamine C a eu un effet significatif ou réduit le risque des cancers colorectaux, pulmonaires prostate ou autres cancers localisés.	Des fortes doses d'IVAA simultanément avec mEHT sont sûres et bien tolérées pour les patients NSCLC.
Poumons, foie, pancréas, côlon, carcinome appendiculaire, rectale	Poumons	Cancer de prostate et cancer totale	Poumons

Junwen Ou (2020)	Lee Chen Yong (1997)	L John Hoffer (2015)	Martin Shareck (2017)	M.W Hinds (1984)
La chine	États Unis	Canada	Canada	Hawaii
Randomisé	Prospective cohorte	Essai clinique	Cas/témoins	Cas/témoins
97 cas	10068(248 cas/9820non cas).	14 cas	1203cas/1513témoins	364cas/627témoins
Vitamine C, mEHT et BSC	Vitamine C, E, et A	Vitamine C	Vitamine C, certains caroténoïdes	Vitamine C, A, et carotène
Intraveineuse	Apport alimentaire	Intraveineuse	Apport alimentaire	Apport alimentaire
1g/kg	64.18mg cas 82.21mg non cas	1.5g/kg D1 0.6g/kg D2	131mg/j cas 209mg/j témoins	/
Aucune étude n'a été rapportée sur le mEHT combiné à de la vitamine C à haute dose dans le traitement des tumeurs. Cette étude clinique de phase I a démontré que le mEHT améliorerait significativement la qualité de vie des patients atteints de NSCLC avec moins d'effets secondaires.	Il existe une association inverse entre l'apport alimentaire de vitamine C et le risque de cancer du poumon. Il n'y avait pas indication d'une association entre l'apport alimentaire de vitamine A ou de son composant de rétinol et les poumons risque de cancer.	la combinaison IV C-chimiothérapie est non toxique et généralement bien tolérée lorsque des mesures de protection et des procédures d'atténuation sont utilisées. Des événements indésirables peuvent néanmoins survenir.	l'apport des caroténoïdes présenteraient un risque statistiquement plus faible de cancer du poumon. à l'exception de la vitamine C, des tendances dose-réponse significatives ont été observées.	Des analyse similaires n'ont révélé aucune association significative entre l'apport alimentaire en vitamine c et le risque de cancer du poumon.
Poumons	Poumons	Tous types de cancers	Poumons	Poumons

Nina Mikirova (2012)	Yumie Takata (2013)
Etats- Unis	Shanghai
Essai clinique	Prospective cohorte
45 cas	61496 cas
Vitamine C	Vitamine C, A, et folate
Intraveineuse	Apport alimentaire
7.5g-50g	/
La thérapie intraveineuse à haute dose d'acide ascorbique affecte les niveaux de protéine C-réactive et les cytokines pro-inflammatoires chez les patients cancéreux. La modulation de l'inflammation par la VCI était corrélée à la diminution des taux de marqueurs tumoraux. Les traitements IVC sur tous les patients atteints de cancer au stade agressif ont montré la mauvaise réponse du traitement.	Les apports alimentaires de légumes à feuilles vertes, de légumes riches en carotènes, de vitamine A, vitamine c étaient inversement associés au risque de cancer du poulmon.
Poumons, Prostate, Sein, Vessie, Thyroïde, Peau, Pancréas, Lymphome	Poumons

**Effet de la vitamine C sur le cancer des poumons (Méta-analyse globale)**

Nous avons dans un premier temps réalisé une méta-analyse globale pour avoir l'efficacité de la vitamine C sur la prévention et le traitement de cancer des poumons en utilisant tous les essais en modèle aléatoire et fixe.

La Figure 10 présente le Forest plot obtenu en utilisant tous les essais pour lesquels l'effet de la vitamine C sur le cancer des poumons était disponible.

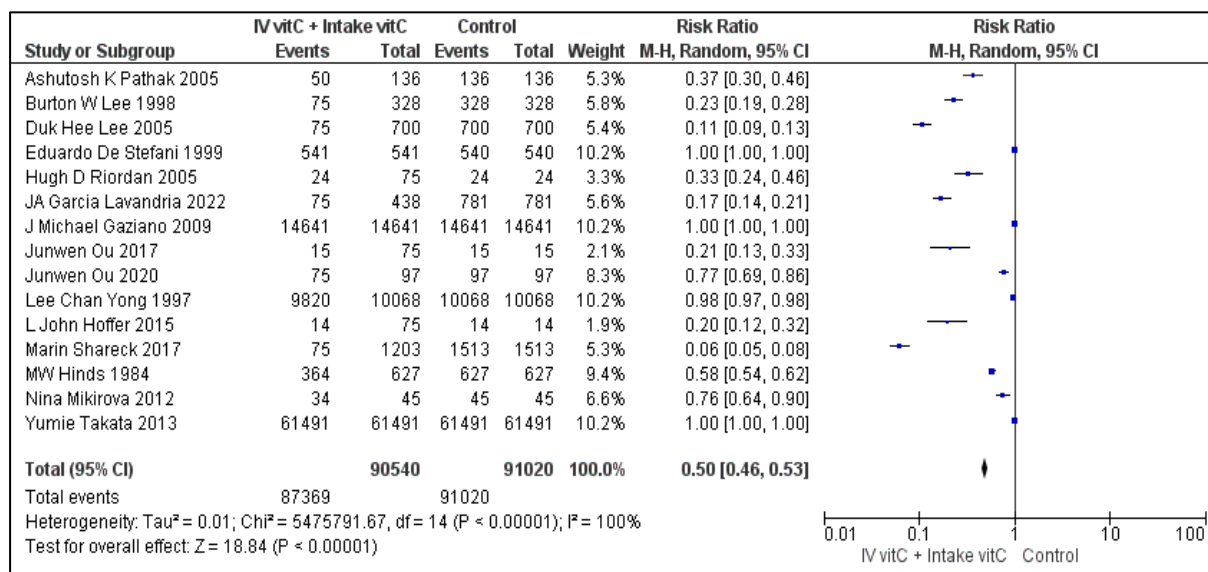


Figure 10 : Forest plot globale pour l'effet préventif et curatif de la vitamine C sur le cancer des poumons (modèle aléatoire)

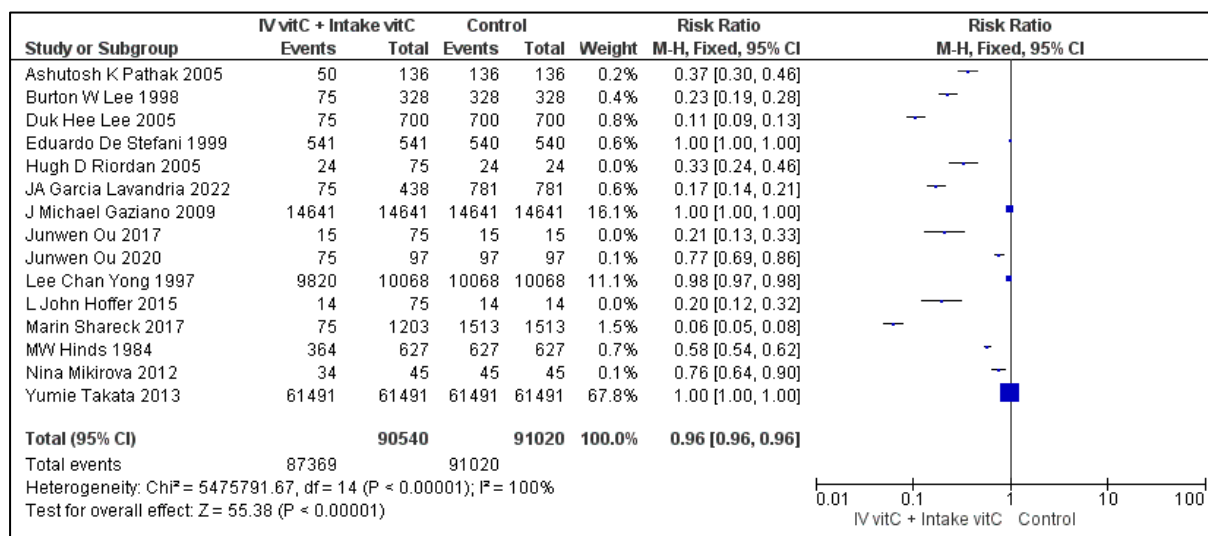


Figure 11: Forest plot globale pour l'effet préventif et curatif de la vitamin C sur le cancer des poumons (modèle fixe)

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 I<sup>2</sup> est égale à 100%. 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 =0.50; IC = [0.46, 0.53]) est assez proche de celui calculé avec le modèle fixe (RR=0.96; IC= [0.96, 0.96]), cela signifie, que l'effet de traitement par la IVC et l'apport alimentaire de ce dernier 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.

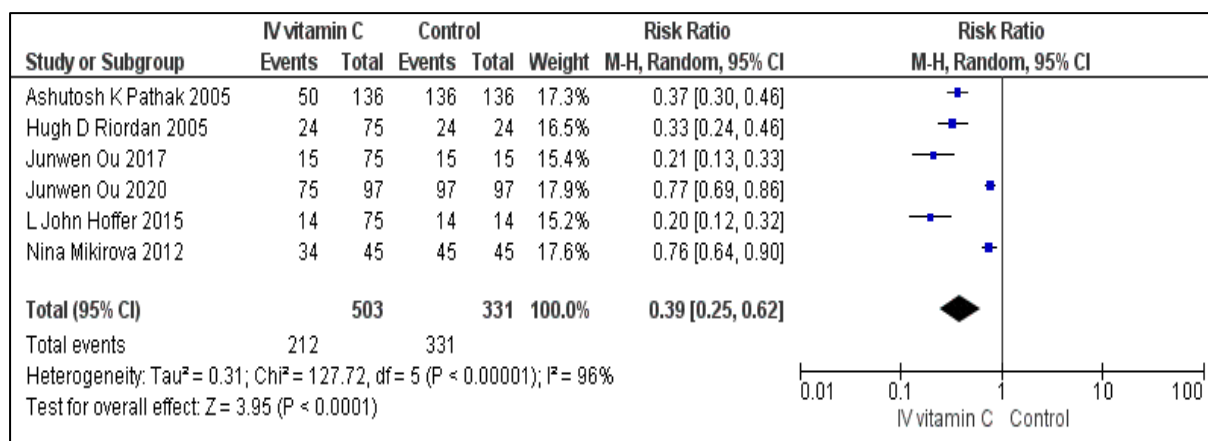
Nous avons également constaté que, l'hypothèse nulle du test d'association est rejetée ( $P < 0,00001$ ), ce qui signifie que l'effet de la vitamine C quel que soit intraveineuse pour le traitement ou l'apport alimentaire pour la prévention sur le cancer des poumons est hautement significatif. En outre, le RR pour cette analyse est de 0.50; IC = [0.46, 0.53]), Cela signifie que les patients ayant traités par de la IVC et qui consomme naturellement de la vitamine C pour prévenir le cancer des poumons multiplient leur chance d'être guéris et prévenir par 0.50 par rapport aux celles du contrôles.

### **Effet de la vitamine C sur le cancer des poumons (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 huit sous-groupes pour l'étude de ce facteur de variation : vitamine C intraveineuse, apport alimentaire riche en vitamine C, vitamine C intraveineuse à haute dose, vitamine C intraveineuse à faible dose, la dose de la vitamine C en apport alimentaire, vitamine C intraveineuse et traitement, vitamine C intraveineuse et types histologiques , vitamine C et stades de cancer.

#### **1. Effet de la vitamine C intraveineuse sur le cancer des poumons (effet curatif)**

La figure 12 présente le forest plot obtenu en utilisant six essais pour lesquels l'impact de traitement du cancer des poumons par de la vitamine C intraveineuse était disponible.

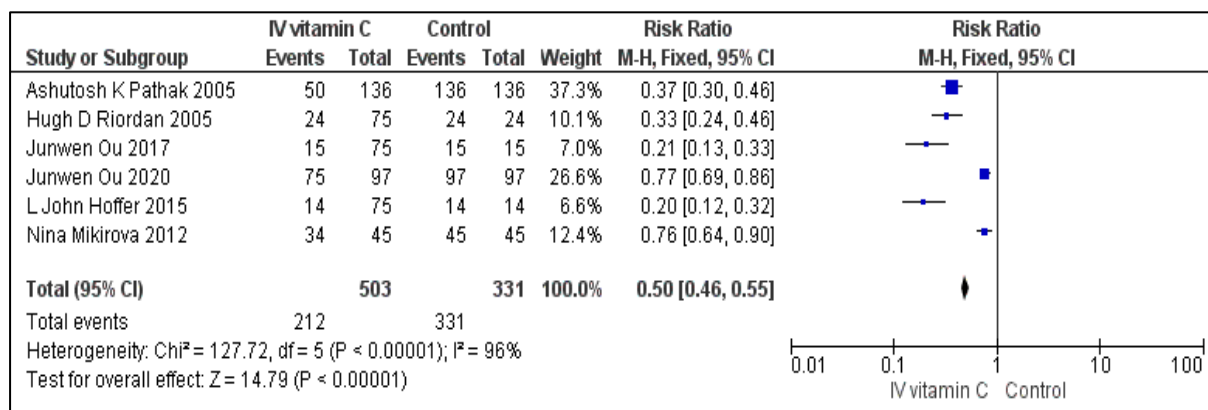


**Figure 12 :** Forest plot modèle aléatoire pour l’effet de traitement de cancer des poumons par la vitamine C intraveineuse.

D’après l’interprétation du Forest plot ci-dessus (figure 12), nous avons observé que l’hypothèse d’homogénéité est rejetée : (P<0.00001 et I<sup>2</sup>:96%)

L’hypothèse nulle du test d’association est rejetée (P<0.0001), ce qui signifie que le traitement par la vitamine C intraveineuse a un impact hautement significatif sur le cancer des poumons. En effet, le RR pour cette analyse est de 0.39 avec un intervalle de confiance de [0.25; 0.62].

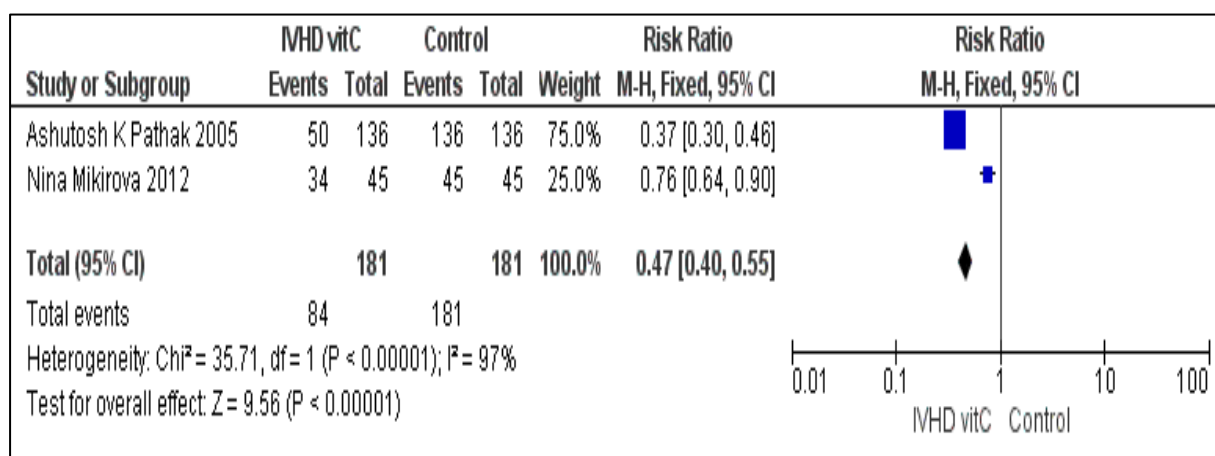
Cela signifie que les patients ayant traités par de la vitamine C intraveineuse présentent un cancer des poumons multiplient leur « chance » d’être guérir par 0.39 par rapport aux celles du contrôles. Tandis que les résultats obtenues par le modèle fixe sont les même dans le modèle aléatoire comme le montre dans le document ci-dessous.



**Figure 13 :** Forest plot modèle fixe pour l’effet de traitement de cancer des poumons par la vitamine C intraveineuse.

Nos résultats a présent sont similaires avec les résultats de l'étude apporté par [Junwen Ou, 2020 ; Nina Mikirova, 2012 ] qui ont démontrés que le traitement par des fortes doses de la vitamine C par injection intraveineuse a une efficacité direct sur le cancer des poumons en inhibant la prolifération cellulaire et l'activation de l'apoptose , ou par l'amélioration de la qualité de vie des patients atteint de cancer bronchique en cours du protocole du traitement.

**2. Effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur le cancer des poumons (effet curatif)**

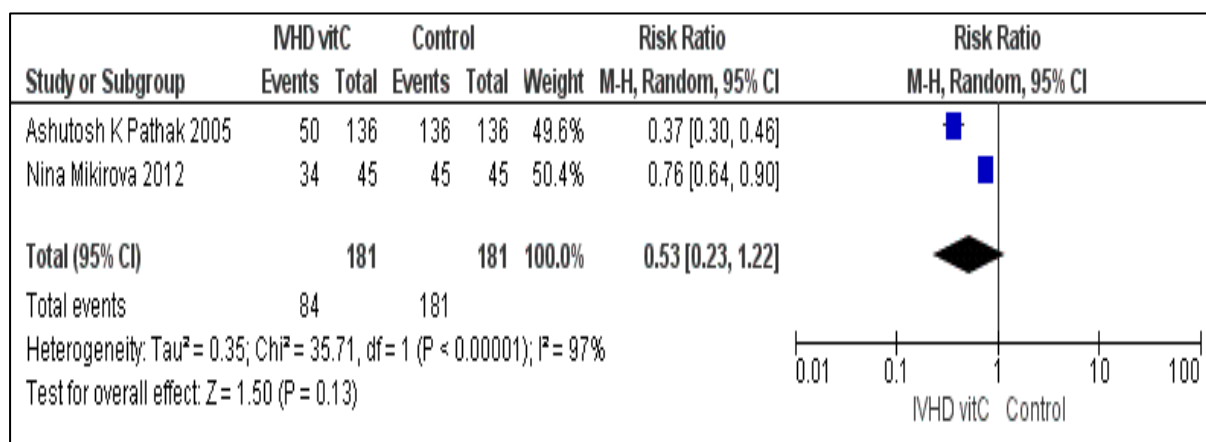


**Figure 14 :** Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur le cancer des poumons.

D'après l'interprétation du Forest plot en modèle fixe ci-dessus (**figure 14**), nous avons observé que l'hypothèse d'homogénéité est rejetée : (P<0.00001 et I<sup>2</sup> :97%). En effet, le RR pour cette analyse est de 0.47 avec un intervalle de confiance de [0.40; 0.55].

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (P<0.00001), ce qui signifie que le traitement par de la vitamine C intraveineuse à haute dose a un effet hautement significatif sur le cancer des poumons. Au contraire dans le modèle aléatoire présenté dans **la figure 15** l'hypothèse d'homogénéité est rejetée : (P<0.00001) ; I<sup>2</sup> = 97%. En effet le RR de cette analyse avec ce modèle est de 0.53 son intervalle de confiance à 95% est [0.23, 1.22].

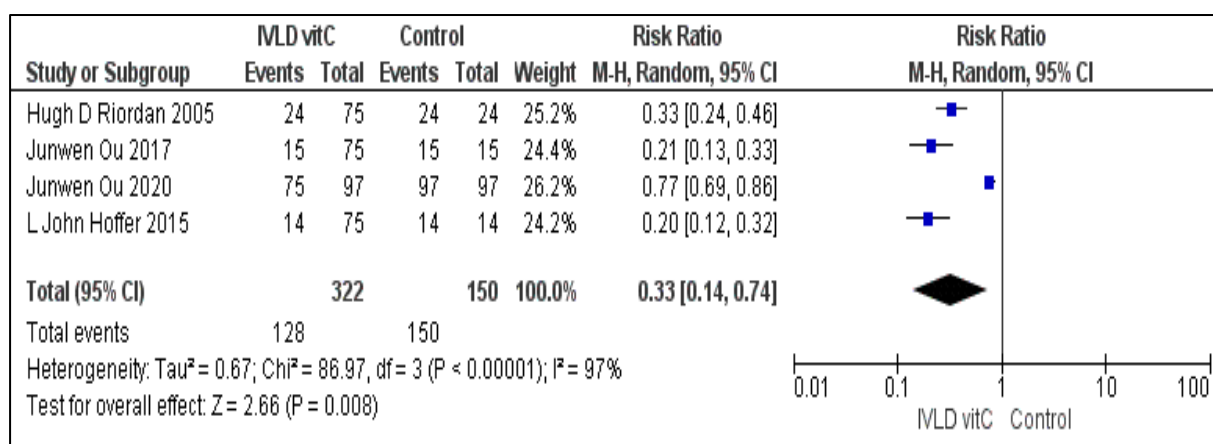
L'hypothèse nulle du test d'association est accepté ( $P=0.13$ ), ce qui signifie que le traitement par de la vitamine C intraveineuse à haute dose n'a pas d'effet direct sur le cancer des poumons.



**Figure 15 :** Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur le cancer des poumons.

D'après [Mikirova, 2012] la thérapie intraveineuse à haute dose d'acide ascorbique affecte les niveaux de protéine C-réactive et les cytokines pro-inflammatoires chez les patients cancéreux. La modulation de l'inflammation par la VCI était corrélée à la diminution des taux de marqueurs tumoraux, et les traitements IVC sur tous les patients atteints de 0cancer au stade agressif ont montré la mauvaise réponse du traitement.

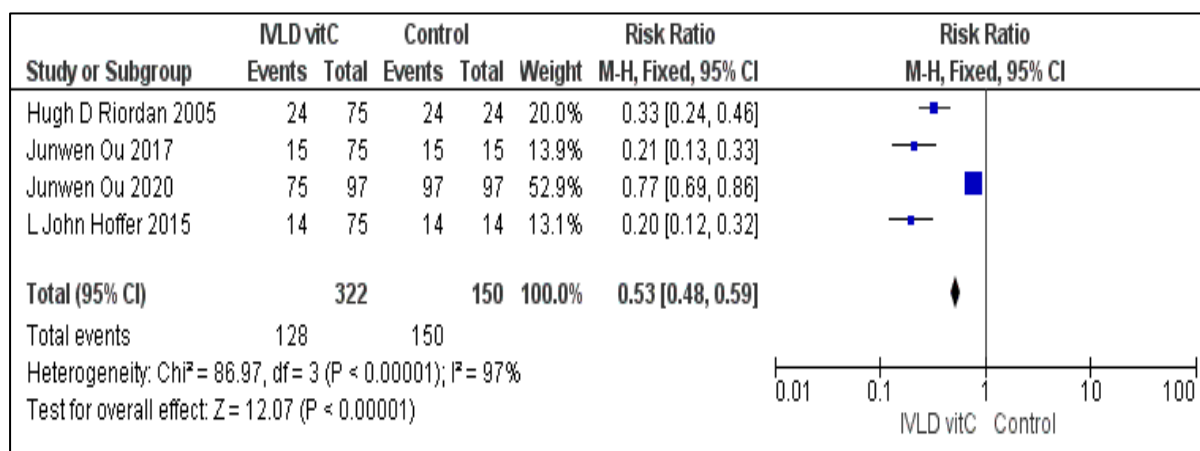
**3. Effet de la vitamine C intraveineuse à faible dose sur le cancer des poumons (effet curatif)**



**Figure 16 :** Forest plot modèle aléatoire pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à faible dose sur le cancer des poumons.

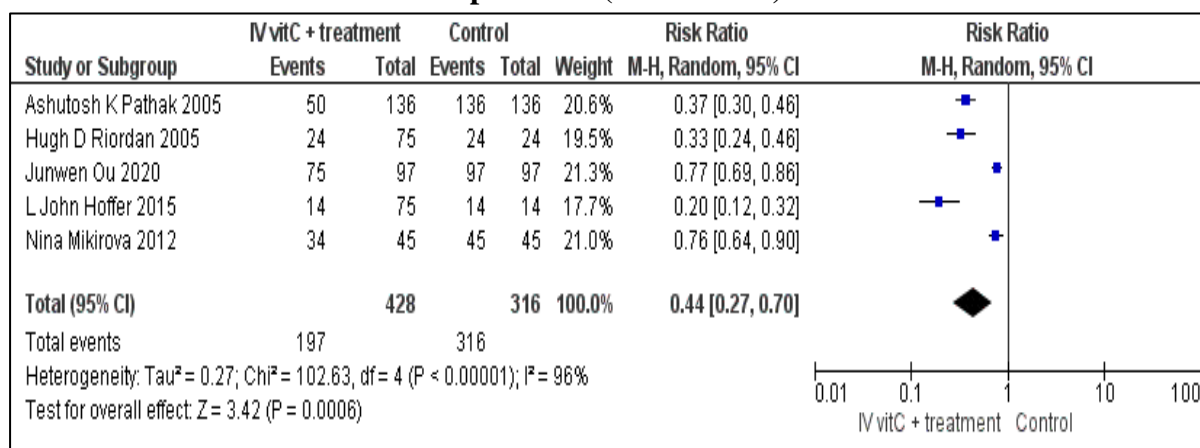
Selon les résultats de notre méta analyse, L’hypothèse d’homogénéité est rejetée dans les deux modèle aléatoire et fixe : ( $P < 0.00001$  et  $I^2 = 97\%$ . avec un risque relatif (RR) différent d’un modèle à autre pour le modèle aléatoire est 0.33 avec un intervalle de confiance de [0.14; 0.74], et pour le modèle fixe est 0.53 avec un IC [0.48, 0.59].

L’hypothèse nulle du test d’association est aussi rejetée pour les deux modèles ( $P = 0.008$ ) pour le modèle aléatoire présenté dans la figure ci-dessus (**Figure 16**) et ( $P < 0.00001$ ) pour le fixe celle présenté ci-dessous (**Figure 17**), ce qui signifie que la vitamine C intraveineuse à faible dose a un impact significatif sur le traitement de cancer des poumons.



**Figure 17 :** Forest plot modèle fixe pour l’effet de la vitamine C intraveineuse à faible dose sur le cancer des poumons.

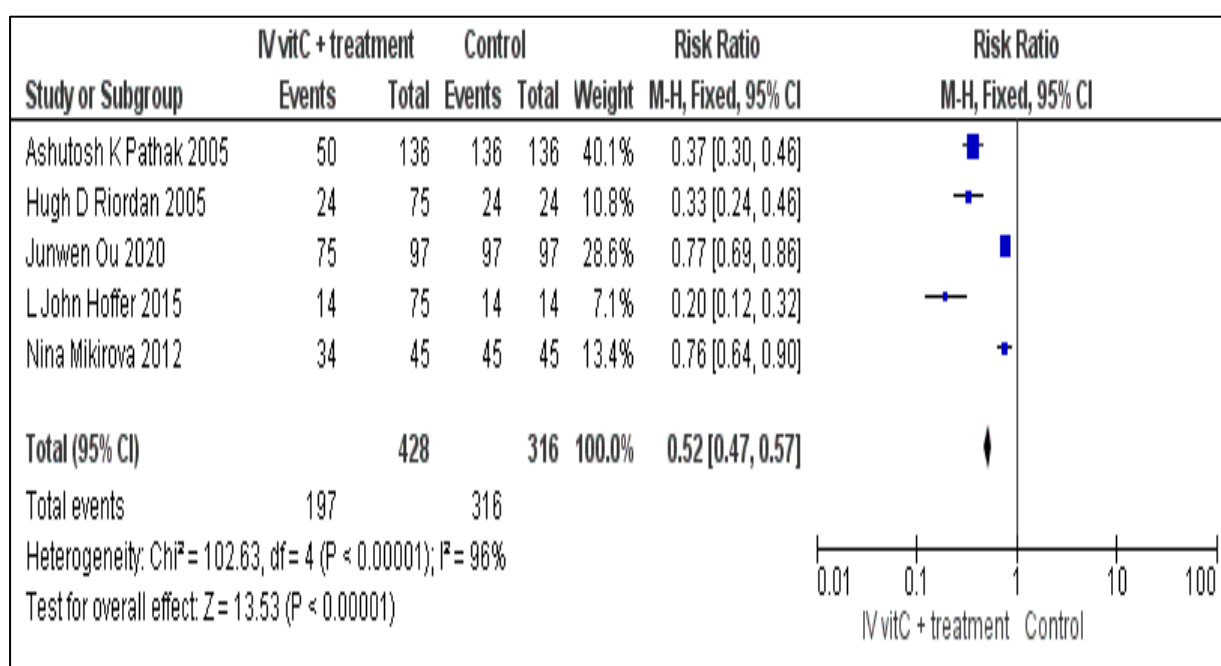
**4. Effet de la vitamine C intraveineuse associé avec les traitements sur le cancer des poumons (effet curatif).**



**Figure 18 :** Forest plot modèle aléatoire pour l’effet de la vitamine C intraveineuse associé avec le traitement conventionnel sur le cancer des poumons.

Selon les résultats de notre méta analyse, L'hypothèse d'homogénéité est rejetée dans les deux modèles aléatoire et fixe: ( $P < 0.00001$  et  $I^2 = 96\%$ ). Le risque relatif (RR) pour le modèle aléatoire est 0.44 avec un intervalle de confiance de [0.27; 0.70], et le RR de modèle fixe est 0.52 avec un IC [0.47, 0.57].

L'hypothèse nulle du test d'association est aussi rejetée avec ( $P = 0.0006$ ) pour le modèle aléatoire présenté dans la figure ci-dessus (**Figure 18**) et ( $P < 0.00001$ ) pour le modèle fixe celle présenté ci-dessous (**Figure 19**), ce qui signifie que la vitamine C intraveineuse associé avec le traitement conventionnel de cancer a un impact hautement significatif sur le traitement de cancer des poumons.



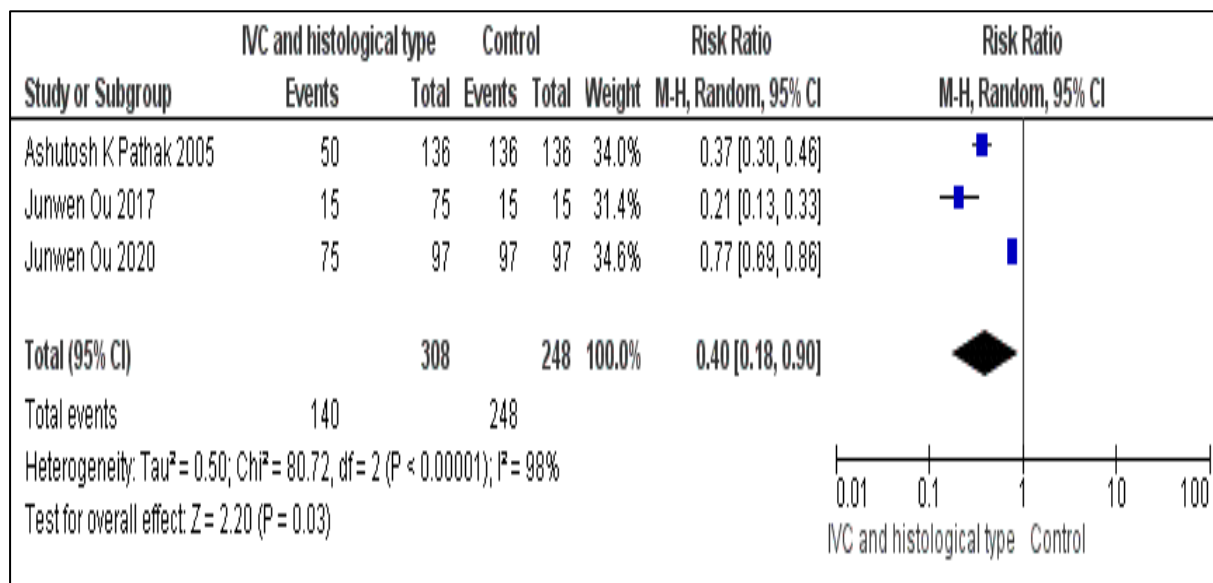
**Figure 19** : Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C intraveineuse associé avec le traitement conventionnel sur le cancer des poumons.

D'une part [**Hoffer, 2015**] a remarqué que la combinaison entre la vitamine C et la chimiothérapie est non toxique et généralement bien toléré lorsque des mesures de protection et de procédures d'atténuation sont utilisés. Des évènements indésirables peuvent néanmoins survenir. Ces résultats sont en accord avec les résultats de [**Riordan, 2005**] qui a montré que les évènements indésirables associés à ce traitement ont été peu nombreux.

D'autre part [**Ou, 2017 ; Ou, 2020**] a confirmé que des fortes doses d'IVAA simultanément avec mEHT sont sûres et bien tolérées, améliorerait significativement la qualité de vie des

patients atteints de NSCLC avec moins d'effets secondaires. Ces résultats sont en accord avec celle de (Yong *et al.*, 2020) qui ont démontrés que la chimiothérapie combinée avec la thérapie par hyperthermie, présentant un effet anticancéreux synergique meilleur que l'effet de la monothérapie.

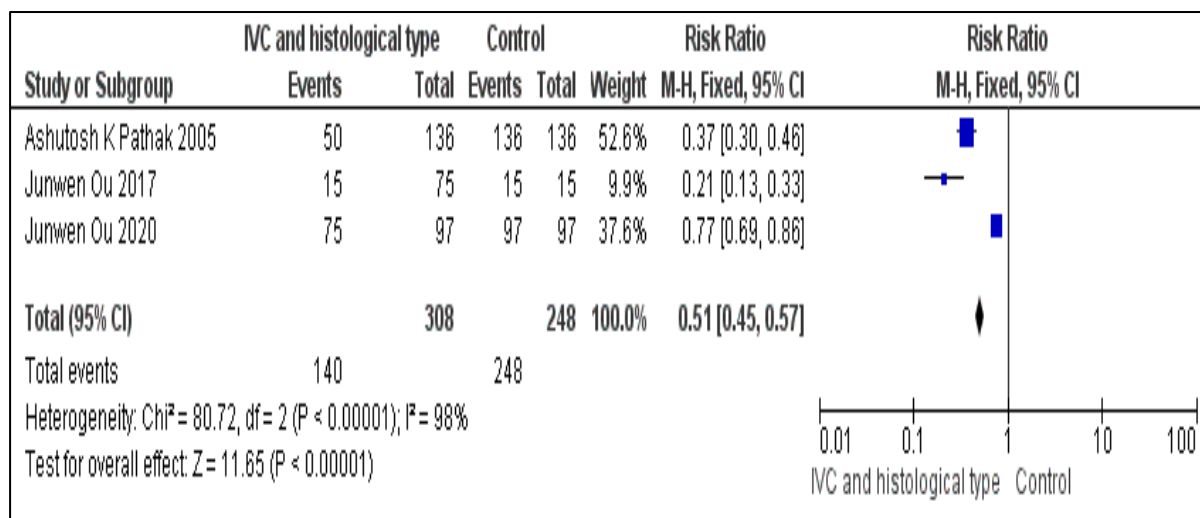
**5. Effet de la vitamine C intraveineuse sur les types histologiques de cancer poumons (effet curatif)**



**Figure 20 :** Forest plot modèle aléatoire pour l’effet de la vitamine C intraveineuse sur les types histologiques de cancer poumons.

L’interprétation de Forest plot ci-dessus (**figure20**), nous permettons d’observé que l’hypothèse d’homogénéité est rejetée : (P<0.00001 et I<sup>2</sup> :98%). En effet, le RR pour cette analyse est de 0.40 avec un intervalle de confiance de [0.18; 0.90]. La même chose par rapport au modèle fixe (P<0.00001 et I<sup>2</sup> :99%), le RR est 0.51 avec un IC [0.45, 0.57].

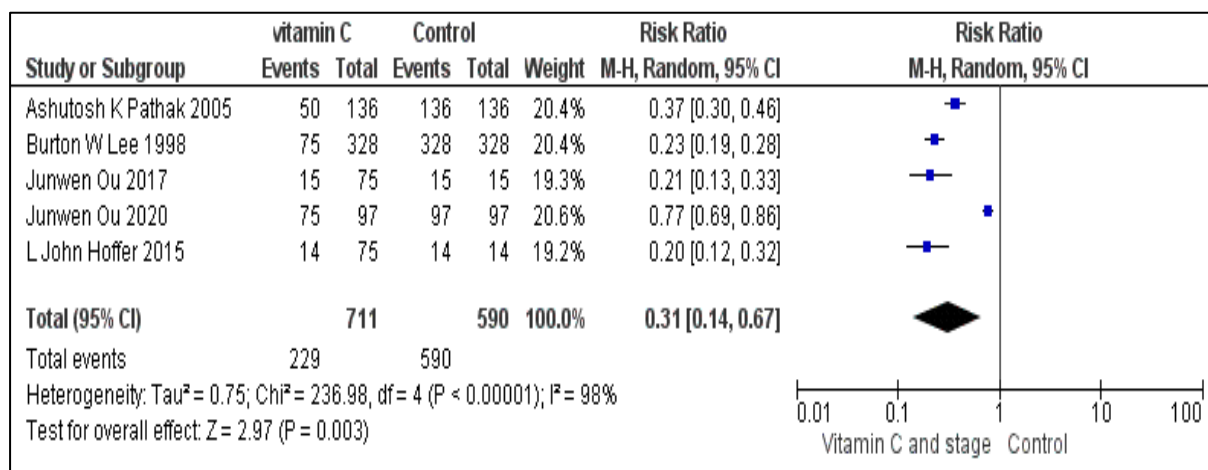
L’hypothèse nulle du test d’association est rejetée dans les deux modèles par : (P=0.03) pour le modèle aléatoire présenté dans la figure ci-dessus (**Figure20**) et (P<0.00001) pour le modèle fixe présenté dans la figure ci-dessous (**Figure 21**), ce qui signifie que le traitement par de la vitamine C intraveineuse des types histologiques de cancer des poumons a un effet significatif pour le modèle aléatoire et hautement significatif pour le modèle fixe.



**Figure 21 :** Forest plot modèle fixe pour l’effet de la vitamine C intraveineuse sur les types histologiques de cancer poumons.

Selon (Ou, 2017 ; Ou, 2020) le traitement de cancer des poumons non à petite cellule par de la vitamine C intraveineuse ce qui fait que la qualité de vie était significativement amélioré dans le bras actif (chimiothérapie + IVC+ mEHT) malgré le stade avancé de la maladie.

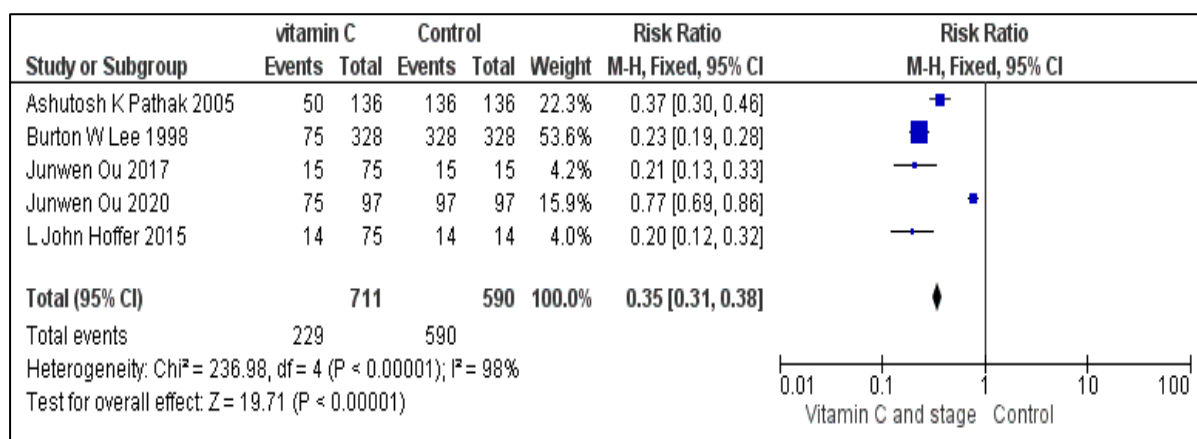
**6. Effet de la vitamine C sur les stades de cancer des poumons (effet curatif et préventif)**



**Figure 22 :** Forest plot modèle aléatoire pour l’effet de la vitamine C sur les stades de cancer poumons.

Selon les résultats de notre méta analyse, L'hypothèse d'homogénéité est rejetée dans les deux modèle aléatoire et fixe : ( $P < 0.00001$  et  $I^2 = 98\%$ ). Et un  $RR=0.31$  pour le modèle aléatoire avec un IC de [0.14; 0.67], et un  $RR= 0.35$  avec un IC [0.31, 0.38] pour le modèle fixe.

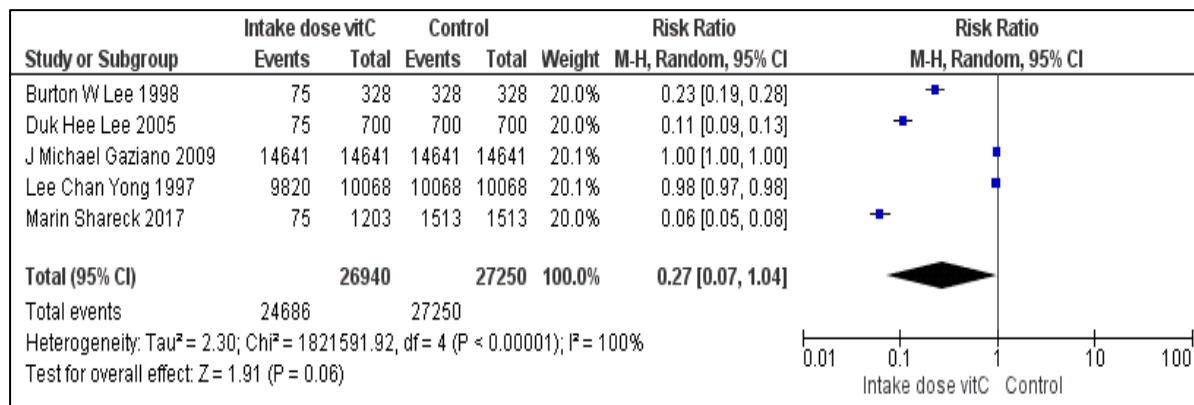
L'hypothèse nulle du test d'association est aussi rejetée dans les deux modèle par : ( $P=0.003$ ) pour le modèle aléatoire et ( $P < 0.00001$ ) pour le modèle fixe, ce qui signifie que la vitamine C a un effet hautement significatif sur les différents stades de cancer des poumons.



**Figure 23 :** Forest plot modèle fixe pour l'effet de la vitamine C sur les stades de cancer poumons.

Notre analyse statistique a démontré que la vitamine C est efficace pour les stades avancés de cancer des poumons, selon laquelle les antioxydants notamment la VC pourraient protéger les cellules cancéreuses des dommages des radicaux libres induits par la chimiothérapie ou par autre facteur donc elle augmente les taux de réponse et/ou la durée de survie dans le cancer du poumon avancé .c'est ce qui a prouvé par les études de ( **Pathak, 2005 ;Ou, 2017 ; Ou, 2020 ; Hoffer, 2015** )

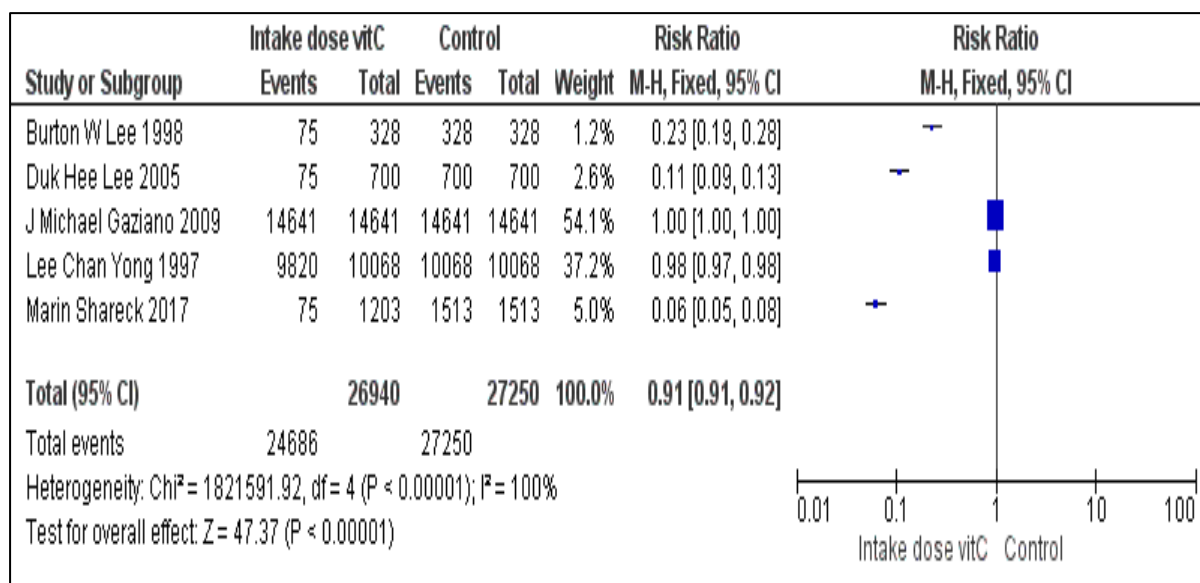
**7. Efficacité de dose de la vitamine C dans l'apport alimentaire sur le cancer des poumons (effet préventif).**



**Figure 24 :** Forest plot modèle aléatoire pour l'efficacité de dose de la vitamine C en apport alimentaire sur le cancer des poumons.

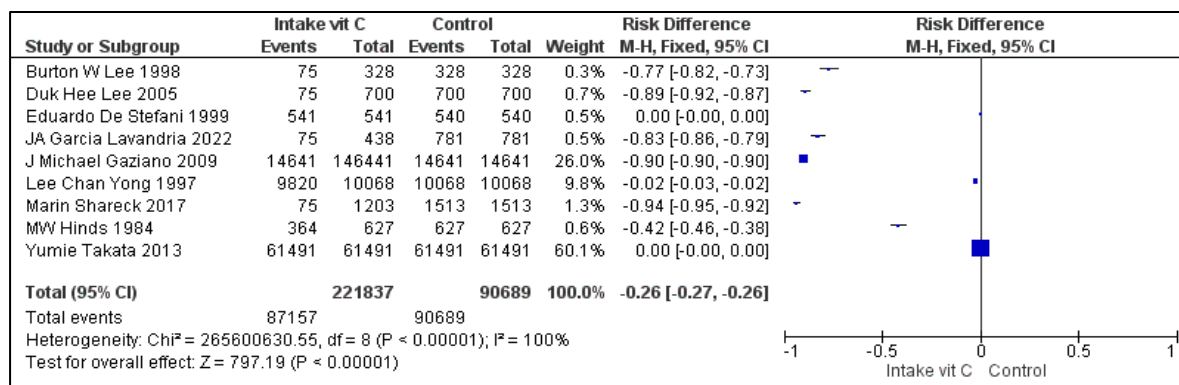
Notre résultats de cette méta analyse en sous-groupes nous permettons de rejeter l'hypothèse d'homogénéité : (P<0.00001 ; I<sup>2</sup> = 100%). Le RR de cette analyse 0.27 avec un intervalle de confiance de [0.07, 1.04].

L'hypothèse nulle du test d'association est acceptée (P=0.06), ce qui signifie que l'apport alimentaire de dose de vitamine C n'a pas d'effet sur la prévention de cancer des poumons. Tandis que l'hypothèse d'homogénéité dans le modèle fixe présenté dans la (figure 25) et aussi rejetée : (P<0.00001 ; I<sup>2</sup> = 100%) et le RR est 0.91 son intervalle de confiance est [0.91, 0.92]. mais l'hypothèse nulle du test d'association est rejeté (P<0.00001), ce qui nous permet de conclure que l'apport alimentaire de dose de vitamine C a un effet hautement significatif sur la prévention de cancer des poumons.



**Figure 25 :** Forest plot modèle fixe pour l’efficacité de dose de la vitamine C en apport alimentaire sur le cancer des poumons.

### 8. Effet de l’apport alimentaire riche en vitamine C sur le cancer des poumons (effet préventif)



**Figure 26 :** Forest plot modèle fixe pour l’efficacité de l’apport alimentaire en vitamine C sur le cancer des poumons.

D’après l’interprétation du Forest plot ci-dessus (**figure 26**), nous avons observé que l’hypothèse d’homogénéité est rejetée : (P<0.00001 et I<sup>2</sup> :100%). En effet, le RR pour cette analyse est de -0.26 avec un intervalle de [-0.27, -0.26].

L’hypothèse nulle du test d’association est rejetée (P<0.00001), ce qui signifie que l’apport alimentaire en vitamine C à un effet hautement significatif pour la prévention de cancer des poumons. En comparaison avec le modèle aléatoire nous avons trouvé que notre étude est

plus hétérogène dans les deux modèles ( $P < 0.00001$  et  $I^2 : 100\%$ ). Le RR est -0.26 avec IC [-0.27, -0.26] pour le modèle fixe et le RR est -0.53 avec un IC de [-5.42, -4.36] pour le modèle aléatoire.

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée pour le modèle fixe ( $P < 0.00001$ ), ce qui signifie que l'apport alimentaire en vitamine C est hautement significatif, tandis que dans le modèle aléatoire le  $p = 0.83$  donc l'hypothèse nulle est acceptée et l'apport alimentaire en vitamine C n'a pas d'effet préventif pour le cancer des poumons. C'est pourquoi ce modèle est rejeté et nous avons accepté le modèle fixe.

Notre étude a été étayée par les travaux d'autres études dans lesquelles une association entre l'apport alimentaire de la vitamine C et le risque de cancer des poumons a été révélée par [Shareck, 2017 ; Yong, 1997]. Tant que la vitamine C possède une activité anti oxydante elle piège l'excédent de radicaux libres présents dans l'organisme, qui accélèrent le vieillissement cellulaire. A ce titre elle contribue à la prévention de différentes maladies telles que plusieurs types de cancer.

Selon nos résultats statistiques, nous remarquons que le résultat global et la plupart des sous-groupes présentent un effet significatif préventif et curatif de la vitamine C sur le cancer des poumons. En outre, l'hétérogénéité constatée dans la méta-analyse globale est sans doute due à quelques essais isolés.



*Conclusion*

## **Conclusion**

Ce mémoire peut sembler abordé pour la première fois à l'université d'Abbes Laghrour Khenchela. Toutefois, la notion de statistique (méta-analyse) est une démarche scientifique à part entière. Elle nécessite une bonne connaissance dans le domaine étudié, la formulation d'une question de recherche précise, et l'élaboration d'un protocole pour y répondre. En appuyant sur la méthode méta-analyse, nous avons étudié en détail et mettre en évidence les effets de la vitamine C sur le cancer des poumons.

Les résultats présentés dans notre investigation portant sur la méta-analyse s'inscrivent dans le cadre de notre projet de fin d'étude intitulé : « Etude méta-analyse sur les effets de la vitamine C sur le cancer des poumons ». Notre méta-analyse nous a permis de conclure qu'il avait une association hautement significative globale entre la vitamine C et le cancer des poumons pour les effets préventifs et thérapeutiques. Tandis que les analyses en sous-groupes qui varient selon la dose de vitamine C, les types histologiques, les stades, le mode d'administration intraveineuse ou apport alimentaire, utilisation de la vitamine C en association avec les traitements conventionnels de cancer des poumons vont nous permettre de donner des résultats plus significatifs aussi de manière variée.

La présente étude devrait appuyer des avis de plusieurs chercheurs pour l'addition de la vitamine C dans les protocoles de traitement du cancer des poumons.

A cet effet, d'autres critères de jugement vont être abordés pour des sous-groupes qui renferment des théories plus convaincantes pour l'utilisation de la vitamine C à forte dose.



*Références bibliographiques*

## **A**

Afssa, (consulté le 26/3/2022). «Apports nutritionnels conseillés en vitamine C pour la population française». [En ligne]. Disponible sur le web: [www.afssa.fr/Documents/ANCFt-TableauVitC.pdf](http://www.afssa.fr/Documents/ANCFt-TableauVitC.pdf).

Afssa, (consulté le 27/3/2022). Agence française de sécurité sanitaire des aliments Apports nutritionnels conseillés en vitamine C pour la population française. [En ligne]. Disponible sur : [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr).

Alberto, Brahim, M. Bleehen, et al., (1981). Le cancer du poumon: situation actuelle en matière de prévention et de lutte. Genève. *Organisation mondiale de la santé*. p.2.

Anaïs Thiébaux, (2021). Métastases au poumon : symptômes, traitements, survie. *Le journal Des Femmes*. [En ligne]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2695705-metastases-poumon-pulmonaire-symptomes-causes-diagnostic-traitement-survie>

Arya SP, Mahajan M, et Jain P, (2000). Non-spectrophotometric methods for the determination of Vitamin C. *Analytica Chimica Acta*, 417: 1-14.

Ashutosh Kumar Pathak, et al., (2005). Chimiothérapie seule *contre* chimiothérapie à forte dose Antioxydants multiples chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé, *Journal of the American College of Nutrition*, 24:1, 16-21. DOI: [10.1080/07315724.2005.10719438](https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719438) A.R. Vieira, L. Abar, S. Vingeliene, D.S. Chan, D. Aune, D. Navarro-Rosenblatt, C. Stevens, D. Greenwood, T. Norat, (2016). Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *Ann Oncol*. 27(1)81–96, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv381>

Abdullah M, Jamil RT, Attia FN. (2021). Vitamin C (Ascorbic Acid). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing

## **B**

Ben-Zaken Cohen S, Pare PD, Man SF, et al., (2007). The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med*; 176(2):113-20.

Bernard Melleron, (2017). Les traitements des cancers du poumon. *Institut National Du Cancer*. P.9.

Burton W Lee, et al., (1998). Association between diet and lung cancer location. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158(4), 1197-1203.

<https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9804089>

## **C**

*Chirurgie Vasculaire Thoracique et Transplantation pulmonaire*, (2017).EXPLORATIONS THORACIQUES PRINCIPALES. [En ligne]. Disponible sur :

<https://www.chirvtt.fr/chirurgie-thorax/explorations-thoraciques-principales>

Clovis Darrigan, (2008). Fichier : Acide ascorbique. *Science amusante.net*. [En ligne].

Disponible sur : <https://www.wiki.scienceamusante.net/index.php?title=Fichier>

## **D**

De Stefani, E., Boffetta, et al., (1999).Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutrition and Cancer*, 34(1), 100-110.

<https://doi.org/10.1207/S15327914NC340114>

Desenclos JC, Berry AM, Padt R, Farah B, Segala C, Nabil AM, (1989). Epidemiological patterns of scurvy among Ethiopian refugees. *Bull World Health Organ*. Vol 67(3):309–16.

Dillon JC, (2000). Prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in tropical areas. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon*. Vol 60(1):83–91.

Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/tumeurs-pulmonaires/cancer-du-poumon>

## **E**

EZ-zhar M, (2021). Toxicité pulmonaire des médicaments. *Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université Mohammed V Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat : page 3. Page 23.*

## **F**

F.Barlesi, P. Tomasini C. Fournier, L.Greillier, (2014), Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique, revue des Maladies Respiratoires Actualités, Volume6, pages 341-345

*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*, (2022).Cancer : les facteurs de risque [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/facteurs-risque-cancer>

*Fondation pour la recherche médicale*, (2022). Tout savoir sur les cancers des poumons. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-du-poumon/focus-cancer-poumon>

*Fondation pour la recherche sur le cancer*, (2018).Cancers du poumon : les traitements. [En ligne].Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-poumon/traitement-cancer>

Fondation pour la recherche sur le cancer, (2018).Le cancer en chiffres (France et monde). [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>

## **G**

Gérard GOMEZ, (2022). LES VITAMINES. Académie de montpellier. [En ligne]. Disponible sur : <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/VITAMINES.htm>

Gharnaout.M, Kaddouri-Slimani. A, (2016), cancer broncho-pulmonaire primitif, 978.9961.0.1924.5

Gérald Kierzek, (2022). Les traitements des cancers du poumon. [En ligne]. Disponible sur : [https://www.doctissimo.fr/html/sante/principalespatho/sa\\_126\\_cancer\\_poumon\\_trait.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/principalespatho/sa_126_cancer_poumon_trait.htm)

Gotlibowicz. S, Sylvie.D, (2021). Cancer: Ce qu'il faut savoir. In: *santé magazine*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.santemagazine.fr/sante/fiche-maladie/cancer-177681>

## **H**

Halligan, Timothy J, Nathan G. Russell, William J. Dunn, Steven J. Caldronney, and Timothy B. Skelton, (2005). "Identification and Treatment of Scurvy: A Case Report."

*Haute Autorité de Santé*, (2018). Dosage de la vitamine C dans le sang. Saint-Denis La Plaine: HAS. [En ligne] : [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/fdr\\_dosage\\_vitamine\\_c\\_vd.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/fdr_dosage_vitamine_c_vd.pdf)

<https://www.who.int>

Hubert S, Abastado JP, (2014). Les étapes précoces du processus métastatique. In : *médecine/sciences*. Vol 30, p : 378-384. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org>

Hugh D. Riordan, et al., (2005). A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *Puerto Rico Health Sciences Journal*. Vol 24 No (4).

<http://www.chelationmedicalcenter.com>

## **I**

*Institut National de cancer*, (2017). Les traitements des cancers du poumon. [En ligne]. Disponiblesur :[https://www.ecancer.fr/content/download/220710/3005811/file/Les\\_traitements\\_des\\_cancers\\_du\\_poumon\\_mel\\_20171222](https://www.ecancer.fr/content/download/220710/3005811/file/Les_traitements_des_cancers_du_poumon_mel_20171222).

*Institut National de cancer*, (2018). Cancer du poumon : quels traitements ? [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements>

*Institut National de cancer*, (2018). Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer du poumon. [En ligne]. Disponible sur:<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements/Traitements-et-etendue-du-cancer>

*Institut National de cancer*. (2021). Le suivi après les traitements du cancer. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Suivi/Suivi-et-surveillance>

## **J**

J Michael Gaziano et al., (2009). Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA NETWORK*; 301 (1):52–62. doi:10.1001/jama.2008.862

J. Debord, (2004). Introduction à la modélisation moléculaire, pp.37-41.

JA García-Lavanderia, et al., (2022). Fruits and vegetables and lung cancer risk in never smokers. A multicentric and pooled case-control study. *Nutrition and Cancer*, 74:2, 613-621, <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1918732>

Jean Adrian, (1956). Les méthodes de dosage des principales vitamines hydrosolubles(1). *Annales de zootechnie, INRA/EDP Sciences*. Vol 5 (4), pp.295-334.

Jean-Luc Nothias, (2015).Cancer : un parasite responsable des tumeurs. *Le figaro santé*. p1. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/07/12/23946-cancers-parasite-responsable-tumeurs>

Jie Luo et al., (2014).Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose –reponse meta-analysis. *Scientific reports* 4, 6161. <https://doi.org/10.1038/srep06161>

José Julio divino, Jacques Ferlay, Isabel Mortara et al., (2020) Action mondiale contre le cancer. Genève: *organisation mondiale de la santé*. P.2. [En ligne]. Disponible sur:

Junwen Ou, et al., (2017). The safety and pharmacokinetics of high dose intravenous ascorbic acid synergy with modulated electrohyperthermia in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109, 412-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.08.011>

Junwen Ou, et al., (2020). A randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer. *Journal of advanced research*, 24, 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.004>

## **K**

K. Hidayat, X. Du, G. Chen, M. Shi, B. Shi, (2016). Abdominal obesity and lung Cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies, *Nutrients* 8 (12), <https://doi.org/10.3390/nu8120810>

## **L**

L John Hoffer, et al., (2015). High –dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: A phase I-II clinical trial. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120228>

L'Institut national du cancer (INCa), (2020). Le dépistage et le diagnostic du cancer du poumon. *Vidalfrance*. [En ligne]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-poumon/diagnostic.html>

LAMBIEL. S et DULGUEROV .P, (2017). Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale, *Rev Med Suisse* 13:1684-9.

Lechowski J, Nagorna-Stasiak B, (1995). Vitamin C in domestic birds. *Medycyna Weterynaryjna*, 51: 4, 216-218.

Lee Chen Yong, et al., (1997). Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*, 146(3), 231-243.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009258>

Lee DH, Jacobs DR Jr, (2005). Interaction among heme iron, zinc, and supplemental vitamin C intake on the risk of lung cancer: Iowa Women's Health Study. *Nutr Cancer*. 52(2):130-7. Doi: [10.1207/s15327914nc5202\\_3](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5202_3).

Léïla Cabrera, Aviane Auguste, Léah Michineau et al., (2020). Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers du poumon aux Antilles françaises. *Med Sci*. Vol 36: 11- 15

Littman AJ, Thornquist MD, White E, et al., (2004). Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study. *Cancer Causes Control*; 15(8):819-27.

## **M**

M.W Hinds, et al., (1984). Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *American Journal of Epidemiology*, 119(2), 227-237.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113741>

Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A, (2011). Scurvy: Past, present and future. *Eur J Intern Med*. Apr; 22(2):147–52.

Mahdavi, R., Faramarzi, E., Seyedrezazadeh, E., Mohammad-Zadeh, M. & Pourmoghaddam, M. (2009). Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 130, 1–6

Martine Shareck, et al., (2017). Inverse Association between Dietary Intake of Selected Carotenoids and Vitamin C and Risk of Lung Cancer. *Frontiers in oncology*.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00023>

Mikirova, N., Casciari, J., Rogers, A, *et al.*, (2012). Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 10, 189. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-189>

*Milivoj Miško Pavlović*, (2014). Information et suivi. *Société de pneumologie de langue française*.

*Mon cancer*, (2019). En voie de guérison. [En ligne]. Disponible sur: <https://mon-cancer.com/en-voie-de-guerison/>

## **N**

Nicolas Penel, (2021). Le cancer. *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*.

## **O**

Olivier Feron, Jean-Pascal Machiels, (2022). Oncologie. *Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)*.

*Ooreka Santé*, (2022). Récidive du cancer du poumon. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer-du-poumon.ooreka.fr/comprendre/recidive-cancer-poumon>

*Ooreka Santé*, (consulté 24/03/2022). Risques de cancer du poumon. [En ligne]. Disponible sur : <https://cancer-du-poumon.ooreka.fr/comprendre/risques-cancer-poumon>

Organisation Mondiale de la Santé, (2022). Cancer [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (consulter le : 18/5/2022)

## **P**

Pacier C, Martirosyan DM, (2015). Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention. *Functional Foods in Health and Disease*. Vol 5(3), pp. 89-107.

Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al., (2003) Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 22:18–35. Doi: 10.1080/07315724.2003.10719272

Pathak, S. K. et al., (2005). Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies. *Eur J Cancer* 41, 61–70

Ph. Arvers, (2018).Alcool et poumon: des liaisons dangereuses. In: *Revue des Maladies Respiratoires*. Volume 35, Issue 10. Pages 1039-1049. [En ligne]. Disponible sur:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0761842518301293>

## **R**

R.Lazor, (2012). Dépistage du cancer pulmonaire par scanner thoracique. *Revue médicale suisse*.8 :2206-11. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-363/depistage-du-cancer-pulmonaire-par-scanner-thoracique>

Regina, H, De Lunab, Colley Judson, Katleen Smith, Stephen G., et al., (2003). “Scurvy: An Often Forgotten Cause of Bleeding.”*American Journal of Hematology*.

Robert L.Keith, (2020). Cancer du poumon. *LE MANUEL MDS*. [En ligne].

Roche, (2020). L'essentiel sur le cancer du poumon. [En ligne] disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-du-poumon.html>

R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, (2020). Cancer statistics, 2020, *CA Cancer J. Clin.* 70 (1) (2020) 7–30, <https://doi.org/10.3322/caac.21590>

## **S**

S. Limbach, Guillard, JC, (2007). Vitamines. In : traité de nutrition artificielle de l'adulte. *Springer*, Paris. P127-148. Disponible sur : [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-33475-7\\_10](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-33475-7_10)

Sari Mohammed Fadia Wafaa, (2017). Comparaison entre deux méthodes de dosage de la vitamine C. Mémoire pour l'obtention du diplôme de master en biologie option : Alimentation et nutrition. .Page17. Disponible sur : <http://dspace.univsetif.dz:8888/jspui/bitstream/123456789/2778/1/these%20MSK>

Sciences progresse, (2013). Le métabolisme de la vitamine C. disponible sur : <https://scienceprogresses.wordpress.com/2013/06/25/le-metabolisme-de-la-vitamine-c>. (Consulter le: 19/4/2022)

Sekli-Belaidi, Fadhila, (2011). “Fonctionnalisation de Surfaces D'électrodes Par Un Film de poly (3,4éthylènedioxythiophène) PEDOT Pour L'élaboration de Micro capteur Spécifique Des Acides Ascorbique et Urique : Application à L'étude Des Propriétés Antioxydantes Du Sérum Sanguin.”

Serge Herberg, et al., (2004). The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. . *Arch Stagiaire Med.*164 (21):2335–42.

Shareck M, (2008) .Consommation alimentaire d'antioxydants et risque de cancer du poumon : une étude cas - témoins montréalaise. Mémoire réalisé en vue de l'obtention du grade M.Sc. Santé communautaire. Montréal, Faculté des études supérieures. P4. [En ligne]. Disponible sur : <https://papyrus.bib.umontral.ca>

Shu-Jyuan Yong et al., (2020). The Synergistic Effect of Hyperthermia and Chemotherapy in Magnetite Nanomedicine-Based Lung Cancer Treatment. *Int J Nanomedicine.* 15: 10331–10347. Doi: [10.2147/IJN.S281029](https://doi.org/10.2147/IJN.S281029)

Stefan Hammerschmidt, Hubert Wirtz, (2009). Cancer du poumon: diagnostic et traitement actuels, *journal Deutsches Arzteblatt international*, volume106 (49) :809-18

## **T**

Takata, Yumie, (2013). "Intakes of Fruits, Vegetables, and Related Vitamins and Lung Cancer Risk: Results from the Shanghai Men's Health Study (2002–2009)". *Nutrition and cancer* (0163-5581), 65 (1), p. 51. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.741757>

## **W**

Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al., (2005). Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*; 60(7):570-5.

WEN J, LIN J.H., WANG H.M, (1996). Effect of dietary vitamin E and ascorbic acid on the growth and immune function of chicks. *Acta Veterinaria ET Zoo technica Sinica.* 27: 6, 481-488.

*World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research*, (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC

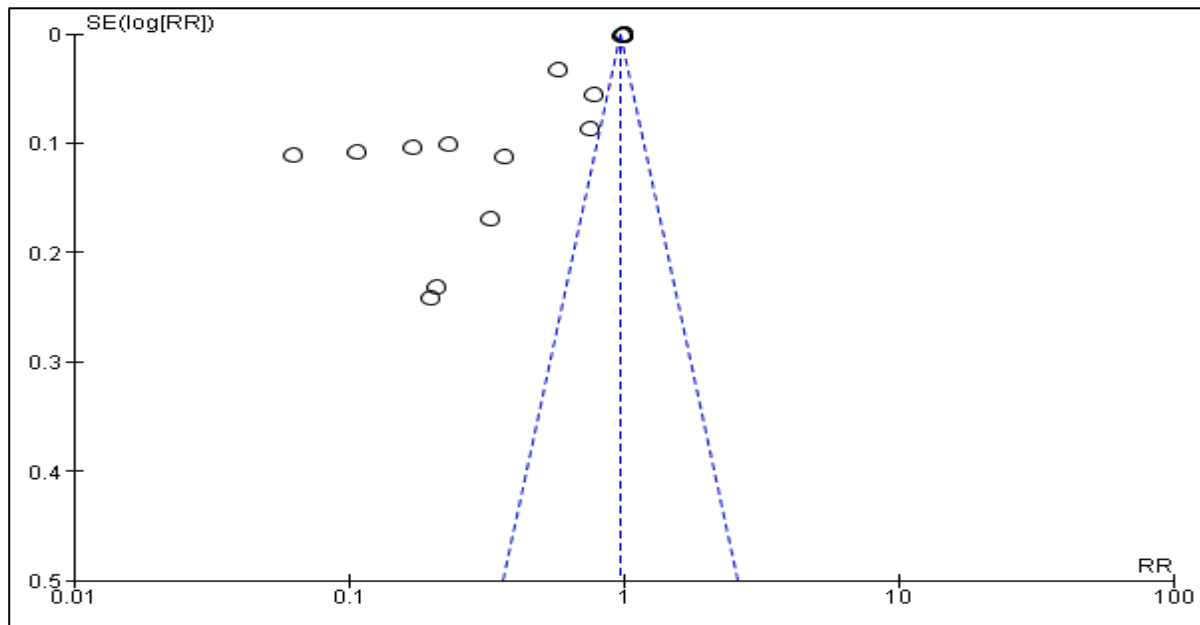
## **Y**

Yohannan Panicker C, Tresa Varghese H et Philip D, (2006). FT-IR, FT-Raman and SERS spectra of Vitamin C. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 65: 802-804.

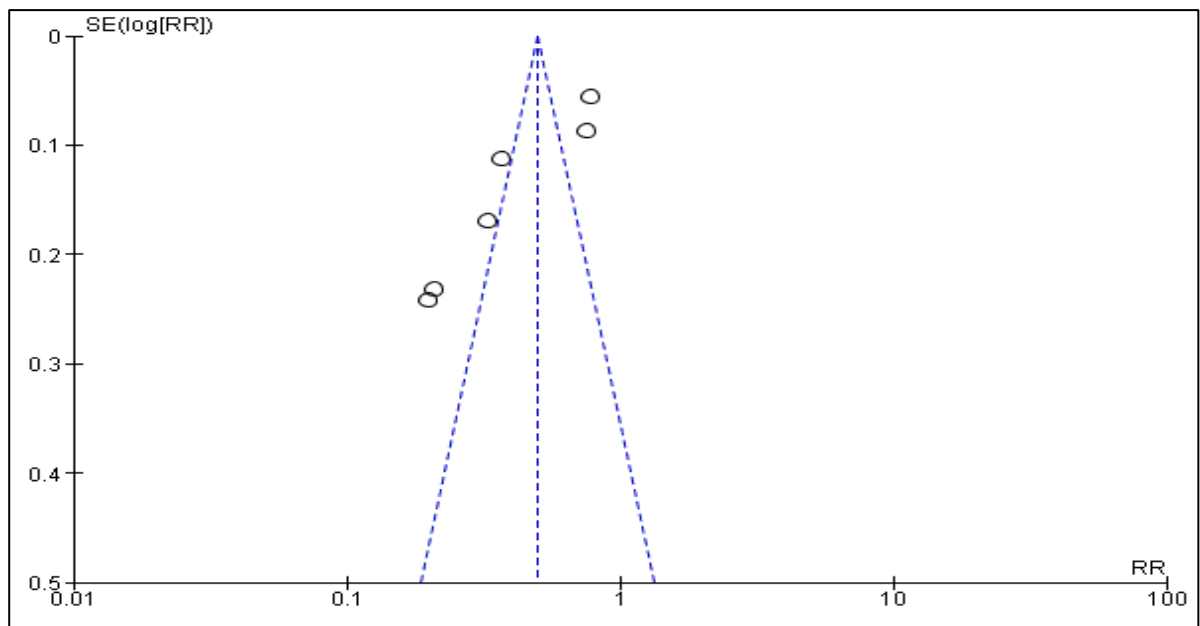


*Annexes*

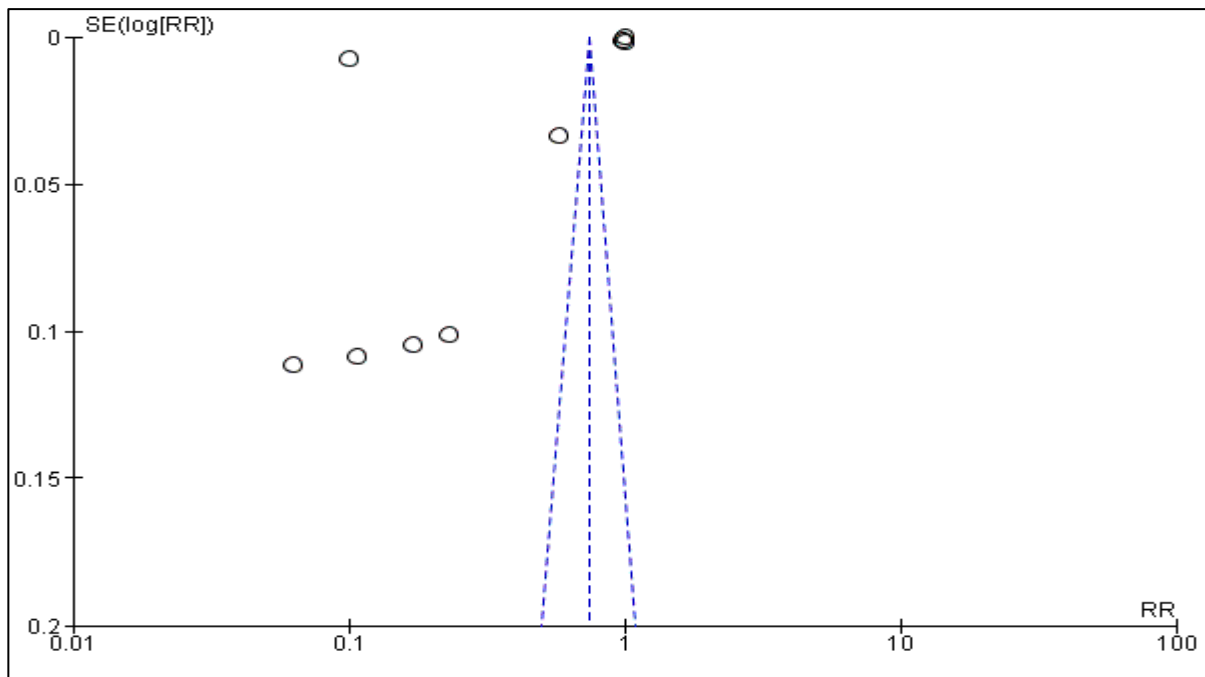
## Funnel plot ( modèle fixe )



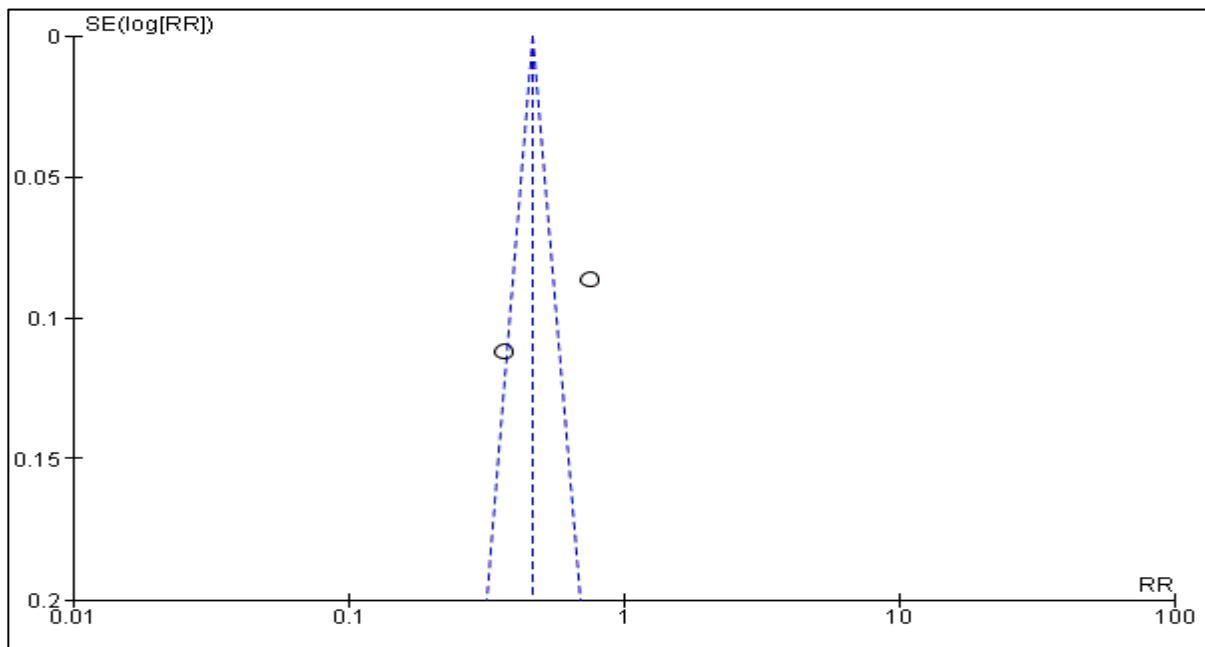
**Figure 27 :** Funnel plot global pour l'effet de la vitamine C sur la prévention et le traitement de cancer des poumons



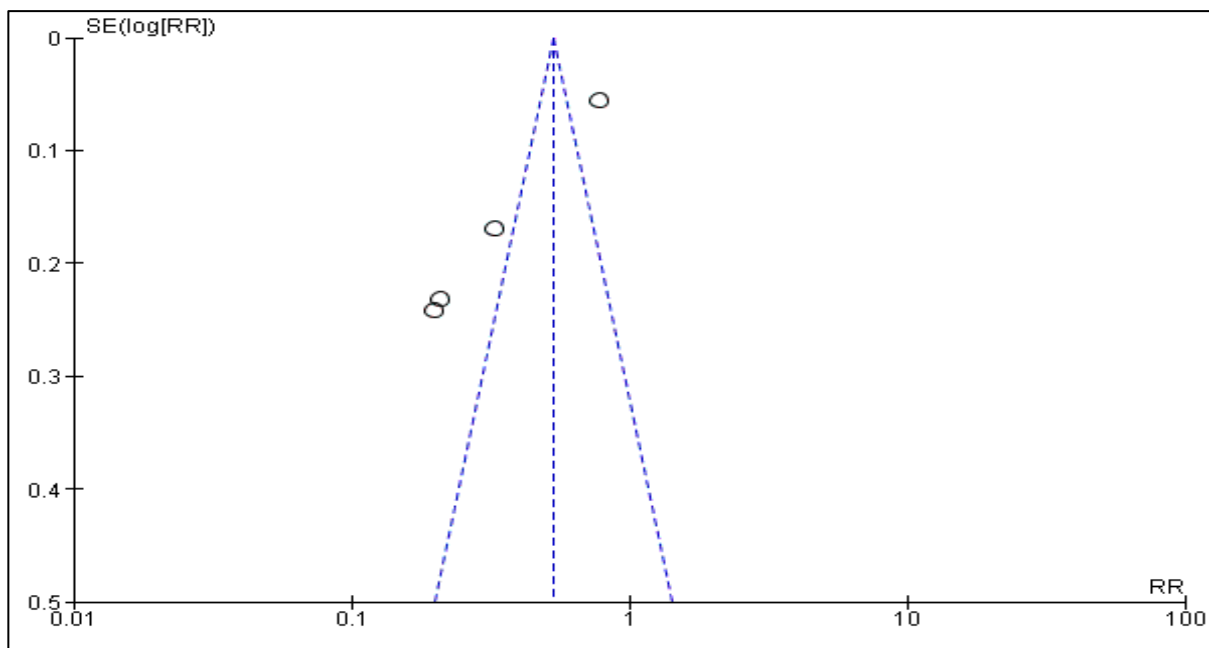
**Figure 28 :** Funnel plot pour l'effet de traitement par la vitamine C intraveineuse sur le cancer des poumons



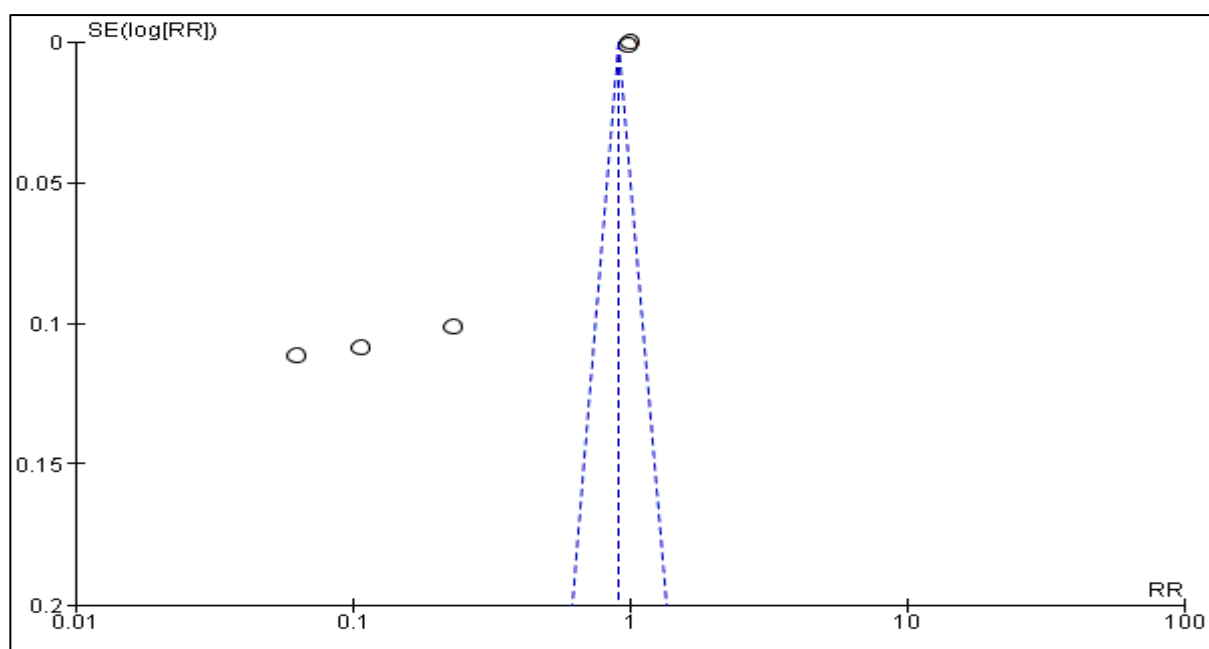
**Figure 29 :** Funnel plot pour l'efficacité de l'apport alimentaire en vitamine C sur le cancer des poumons



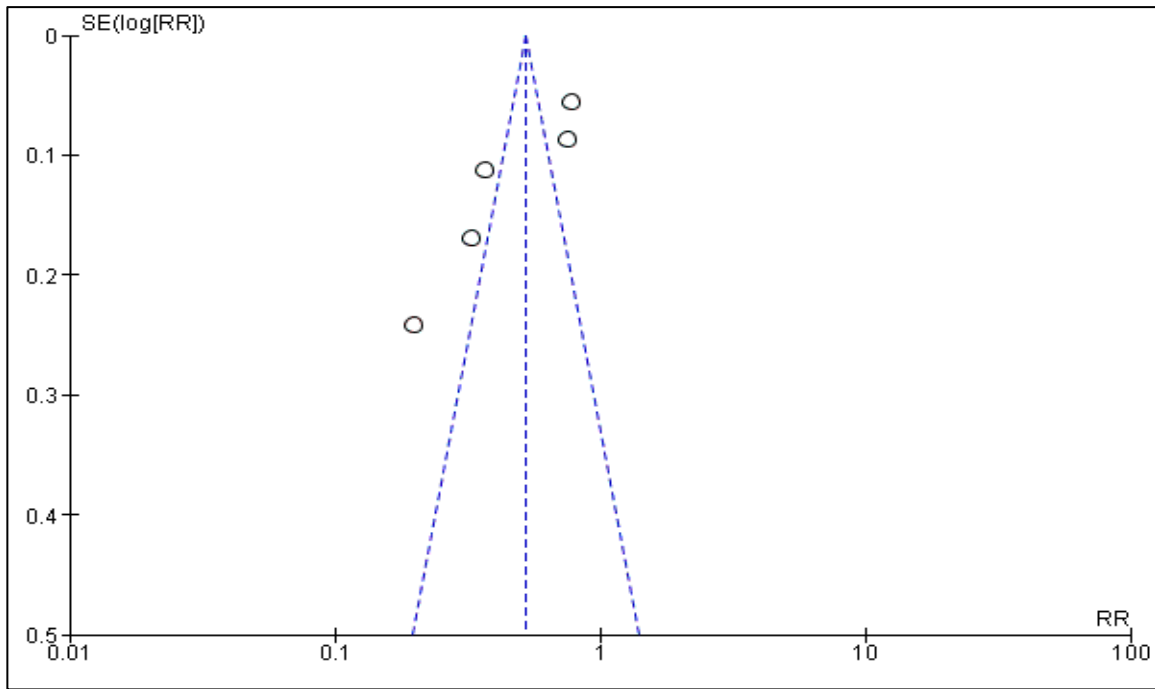
**Figure 30 :** Funnel plot pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à haute dose sur le cancer des poumons



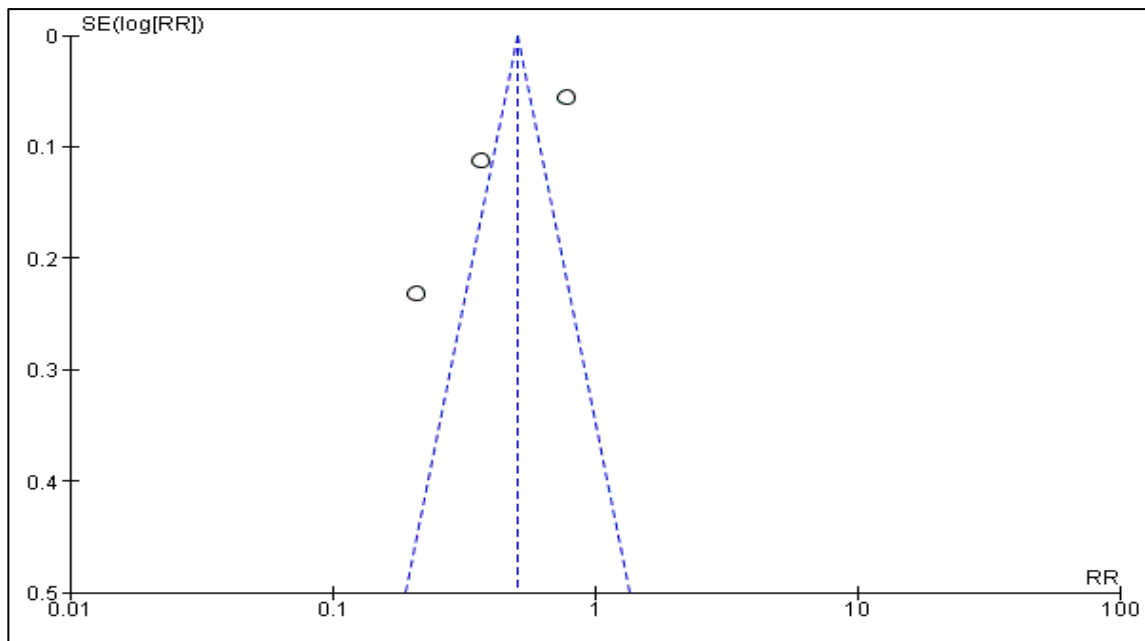
**Figure 31 :** Funnel plot pour l'effet de la vitamine C intraveineuse à faible dose sur le cancer des poumons



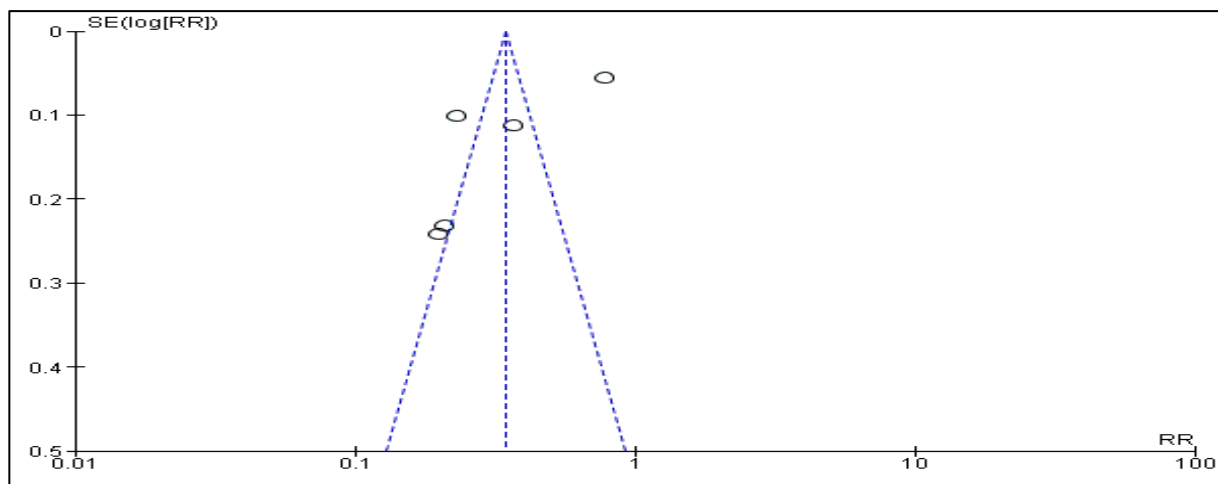
**Figure 32 :** Funnel plot pour l'efficacité de dose de vitamine C en apport alimentaire sur le cancer des poumons



**Figure 33 :** Funnel plot pour l'effet de la vitamine C intraveineuse associé avec le traitement conventionnel sur le cancer des poumons



**Figure 34 :** Funnel plot pour l'effet de la vitamine C intraveineuse sur les types histologiques de cancer des poumons



**Figure 35 :** Funnel plot pour l'effet de la vitamine C sur les stades de cancer des poumons

## *Lexiques*

**Modèle fixe :** On utilise un modèle fixe lorsque l'on considère que l'effet que l'on cherche à calculer est le même dans toutes les études.

**Modèle aléatoire :** contrairement au modèle fixe, l'hypothèse initiale du modèle aléatoire est que l'effet que l'on cherche n'est pas le même dans toutes les études, mais qu'il suit une distribution normal.

**Risque relatif :** un risque décrit la probabilité avec laquelle un évènement va se produire. Il est habituellement exprimé sous la forme d'un nombre décimal compris entre 0 et 1. Le risque relatif traduit la multiplication du risque lorsque l'on effectue l'intervention (ou le traitement).

**Intervalle de confiance :** Le risque relatif (RR) est le rapport du risque de survenue du critère de jugement dans le groupe intervention (Ri) sur le risque de survenue de même critère dans le groupe contrôle (Rc).

$$RR = (a/a+b)/(c/c+d) = Ri/Rc.$$