

# Tobacco Impact On Lung Cancer development In Tunisia: Involvement of Nicotinic Receptors

Feriel BOUGHANMI<sup>1</sup>, Aida AYADI<sup>3</sup>, Adel MARGHLI<sup>3</sup>, Monia ARDHAOU<sup>5</sup>, Rym BENKHALIFA<sup>1</sup>, Nadia ZITOUNA<sup>4</sup>, Hichem BENHASSINE<sup>4</sup>, Farhat Ben AYED<sup>2</sup>, Selma MOHSEN<sup>2</sup> & Amani CHEIKH<sup>1</sup>

1. Laboratoire Venins et Biomolécules Thérapeutiques, Institut Pasteur de Tunis; 2. Association Tunisienne de Lutte Contre le Cancer; 3. La Clinique des Berges du Lac; 4. Boutique Des Sciences, Institut Pasteur de Tunis, 5. Institut Pasteur de Tunis, ANAPATH.

## Problématiques et besoin sociétal

L'usage du tabac reste un problème de santé publique de la plus haute importance. Le tabagisme est la principale cause du cancer du poumon, responsable de plus des deux tiers des décès par ce type de cancer dans le monde.



En Tunisie, au cours de ces dernières années, le nombre de jeunes adultes voire d'enfants commençant à fumer s'est multiplié et la consommation de tabac par habitant a augmenté.

L'objectif de l'Association tunisienne de lutte contre le cancer (ATCC) est de mener une étude statistique pour déterminer l'effet de la consommation des cigarettes sur le développement du cancer du poumon en Tunisie et d'améliorer la prise en charge des patients par le développement de nouveaux outils de diagnostic précoce et ou de pronostic et de thérapie ciblée.

## Introduction & Objectifs

Le cancer du poumon se compose de plusieurs types histologiques, y compris le cancer du poumon à petites cellules, SCLC et celui non à petites cellules, NSCLC et ce dernier constituant la majorité des Tumeurs du poumon diagnostiquées (85%).

Les récepteurs nicotiques, nAChRs, sont la cible directe de la nicotine présente dans le tabac faisant de ses récepteurs les acteurs principaux dans l'induction et la dissémination de la maladie. Des travaux de recherche ont montré l'implication de ces récepteurs dans le développement des cellules cancéreuses au niveau du poumon et que leur blocage freinait leur prolifération. Néanmoins, il n'y a pas eu de thérapie ciblant les nAChRs.

Nous avons créé une équipe multidisciplinaire formée par des Médecins (Oncologues, Préventeur, ANAPATH, Chirurgie Thoracique) affiliés ou non à l'ATCC et de chercheurs en Sciences Biologiques de l'IPT pour réaliser ensemble les objectifs suivants:

- Déterminer la distribution des différents types du cancer pulmonaire chez les patients en Tunisie en fonction de la fréquence tabagique, du sexe et de l'âge.
- Définir les types de nAChRs qui peuvent être des biomarqueurs potentiels dans le pronostic et dans la thérapie ciblée pour une meilleure prise en charge des cancéreux pulmonaires.

## Résultats

### 1. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients atteints (A) et non atteints (B) du cancer du poumon

Les tableaux suivants présentent la cohorte des patients impliqués dans la phase préliminaire de ce projet et récapitulent la variation de leurs effectifs en fonction du sexe, de l'âge et de leurs habitudes tabagiques. Avec 27 patients ayant un cancer de poumon 20 patients non-cancéreux, mais présentant autre pathologie pulmonaire comme Emphysema, abcès, aspergilloma...

NUMBER OF SAMPLES		20
GENDER	Male	15 (75%)
	Female	5 (25%)
AGE	<40	8 (40%)
	From 40 to 60	7 (35%)
	>60	5 (25%)
SMOKING HABIT	Smoker	8 (40%)
	Never smoker	12 (60%)

HISTOLOGICAL TYPE		NSCLC	SCLC
NUMBER OF TUMOR SAMPLES		26 (96.29%)	1 (3.71%)
GENDER	Male	17 (88.42%)	1 (100%)
	Female	3 (11.58%)	0 (0%)
AGE	<40	1 (3.85%)	0 (0%)
	From 40 to 60	12 (46.15%)	1 (100%)
	>60	13 (50%)	0 (0%)
SMOKING HABIT	Smoker	26 (100%)	1 (100%)
	Never smoker	0 (0%)	0 (0%)

### 3. Variation of lung cancer by patient's age

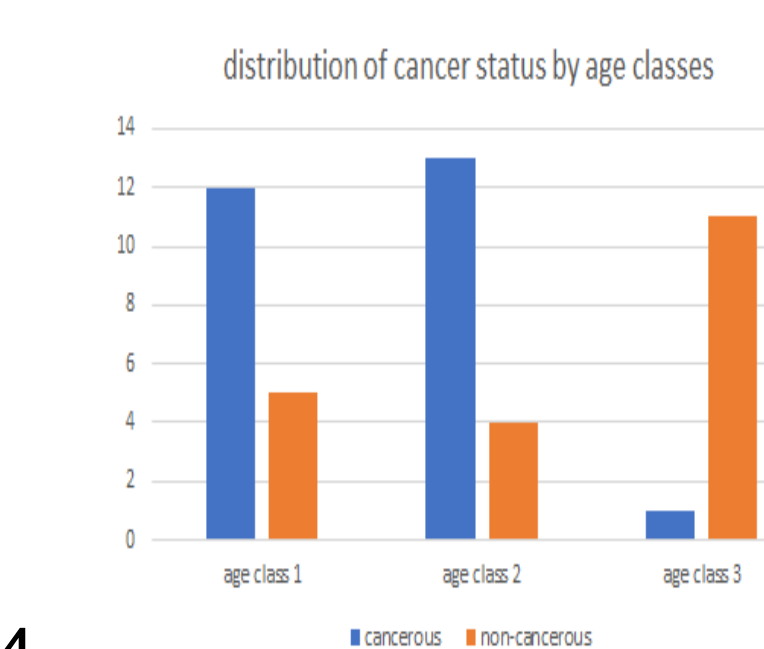
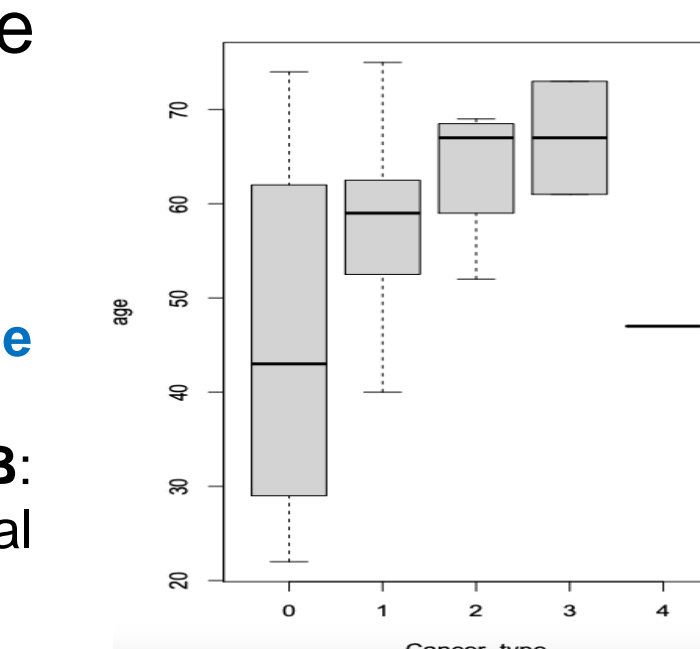


Figure 2: Lung cancers type variation according to patient's age.

(A) Histogrammes des patients atteints de cancers de poumons en fonction de la classe d'âge. TestChi 2, Anova p = 0.0001116 ; p<0.05 (B) Boîtes à moustaches des types de cancer en fonction de la classe d'âge. 0: non-cancéreux, 1: Adénocarcinome, 2: squamous cell carcinoma, 3: rare NSCLC, 4: neuroendocrine tumor. Test Chi 2, Anova t and p-value = 0.0167 ; p<0.05



Pour les patients non cancéreux l'âge varie entre 22 ans et 77ans. La médiane est de 44 ans.

Pour le cancer de type adénocarcinome, les ages sont compris entre 52 et 69 ans et la médiane est de 66 ans.

Cette cohorte de patients comporte 57% patients cancéreux contre 43% de patients non cancéreux avec 4 types différents de cancer comme suit: 74,07% de ADC, 14,81% de SCC, 7,40% de rares NSCLC et 3,72% de tumeur neuroendocrine (NET).

### 2. Etude de la relation entre la fréquence tabagique et le développement du cancer pulmonaire

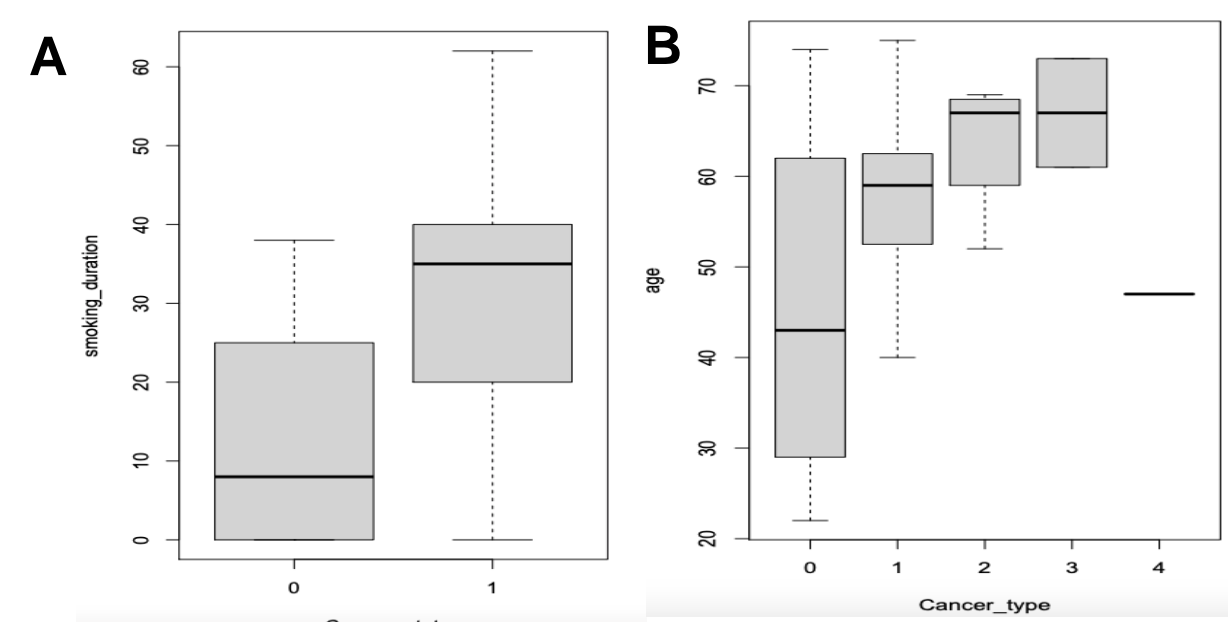


Figure 1: Distribution de la durée tabagique en fonction du statut cancéreux (A) et du type de cancer (B).

En A: 0: non-cancéreux, 1: cancéreux, analyse statistique avec le test t de student p = 0.0004034 et En B: 1: Adénocarcinome, 2: squamous cell carcinoma, 3: rare NSCLC, 4: neuroendocrine tumor, statistical analysis avec le test Chi 2, Anova ; p-value = 0.00401 ; p<0.05

Il existe une forte liaison entre la durée du tabagisme et le développement du cancer du poumon. Le développement de cancer pulmonaire augmente avec l'augmentation de la durée du tabagisme. Cependant l'association entre le tabagisme et les autres pathologies pulmonaires est faible.

**Conclusions:** Le cancer du poumon touche les hommes plus fréquemment que les femmes. Parmi les différents types du cancer du poumon, l'adénocarcinome est le type majoritaire, 74,07% de ADC, 14,81% de SCC, 7,40% de rares NSCLC et 3,72% de tumeur neuroendocrine (NET).

- Le cancer du poumon affecte principalement les personnes âgées de 59 ans dans le cas d'adénocarcinome et de 66 ans dans le cas du carcinome squameux. La durée de consommation du tabac est fortement liée au développement du cancer du poumon et d'après cette étude préliminaire le type squameux est le plus fortement lié au tabagisme.

### 4. Expression du nAChRs de type alpha7 dans les poumons

Nous confirmons l'expression des récepteurs nicotiques de type alpha 7, après optimisation des conditions expérimentales,

Figure 3: Profil électrophorétique des produits PCR montrant ADNc codant pour le type alpha7 des nAChRs

## Recommandations

- Plaidoyer en faveur du renforcement de la loi d'interdiction de la consommation du tabac dans les endroits publics.
- Elargir la cohorte pour obtenir un échantillon représentatif avec des effectifs qui reportent la distribution des différents types du cancer du poumon.
- Développer les résultats du biologie moléculaire afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs de type nAChRs, cibles potentiels de pronostic et de thérapie ciblée.

