



HAL
open science

Lamines et cancer broncho-pulmonaire : biomarqueurs et facteurs clés dans le processus métastatique

Julien Guinde

► **To cite this version:**

Julien Guinde. Lamines et cancer broncho-pulmonaire : biomarqueurs et facteurs clés dans le processus métastatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02615324

HAL Id: dumas-02615324

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02615324>

Submitted on 22 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Lamines et Cancer Broncho-Pulmonaire :
Biomarqueurs et Facteurs Clés dans le Processus Métastatique?**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Monsieur Julien GUINDE

Né le 20 septembre 1988 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en

Médecine D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ASTOUL Philippe

Président

Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine

Assesseur

Monsieur le Professeur ROLL Patrice

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) KASPI Elise

Directeur



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Lamines et Cancer Broncho-Pulmonaire :
Biomarqueurs et Facteurs Clés dans le Processus Métastatique?**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Monsieur Julien GUINDE

Né le 20 septembre 1988 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ASTOUL Philippe

Président

Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine

Assesseur

Monsieur le Professeur ROLL Patrice

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) KASPI Elise

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

De sincères remerciements à mon maître, Monsieur le Professeur Philippe Astoul pour lequel j'ai le plus profond respect. J'ai eu le plaisir et la chance d'avoir déjà beaucoup appris à vos côtés et je vous en suis très reconnaissant. Vos connaissances, votre amour pour l'enseignement et la pneumologie sont pour moi de réels exemples.

A Madame le Professeur Martine Reynaud-Gaubert d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Votre présence me tenait réellement à cœur.

Je remercie également Madame et Messieurs les Professeurs Fabienne Bregeon, Fabrice Barlesi, Pascal Chanez, Denis Charpin et Laurent Greillier qui m'ont transmis leurs connaissances et m'ont inspiré sur le plan professionnel.

Je ne peux également que remercier les médecins que j'ai pu rencontrer pendant mes stages et qui m'ont transmis leurs connaissances notamment dans la pneumologie interventionnelle : Sophie Laroumagne, Stéphanie Martinez, Hervé Dutau, Xavier Elharrar, Rachid Tazi-Mezalek et Marc Fortin. Hervé, que de souvenirs à te voir pratiquer la bronchoscopie rigide toujours avec passion et toujours en musique. Rachid, merci de m'avoir transmis ta passion pour l'interventionnel. Marc, tu as été un enseignant remarquable et j'ai grandement hâte de poursuivre à tes côtés durant une année à Quebec.

Un grand merci à Andrée Robaglia, Diane et Valérie pour vos précieux conseils tout au long de mon séjour à vos côtés au laboratoire. A Kevin également pour nos super baby et ma seule victoire en 6 mois !

Je tiens enfin à vous remercier chaleureusement, Monsieur le Professeur Patrice Roll et Madame le Docteur Elise Kaspi, pour votre accompagnement, votre patience et disponibilité sans faille et sans égal. Merci également pour votre bonne humeur si communicative et qui est tellement importante pour un travail d'équipe réussi !

A mes parents Annick et Vincent, soutien de toujours et parents aimant indispensables dans ma réussite personnelle et professionnelle. Je retiendrai toujours vos conseils et cette phrase « *fais ce qu'il te plaît dans la vie et tu seras heureux* ». Merci.

A ma sœur Caroline que j'aime de tout mon cœur et qui est une personne exceptionnelle. Je suis fier d'être ton frère. Jéjé prend soin d'elle car elle est unique. A Delphine également pour nos soirée télé avec Caro !

A mes grands-parents, parce que sans eux nous ne serions pas là ! Papy je garderai toujours en souvenir nos nombreux matchs de l'OM et nos trajets jusqu'au stade, Mamy ta soupe au pistou et ta daube, et Germaine ta gentillesse à mon égard.

Une pensée pour Aridée, arrière-grand-mère exceptionnelle que je n'oublierai jamais, mais également à Anne-Marie et Pierre, parties trop tôt. Je garde en souvenirs tous les Noëls passés ensemble. Je sais que vous êtes fières d'où vous êtes, on ne vous oublie pas ...

A Tatie, Tonton et Guigui. Merci d'avoir toujours été présents quand il le fallait, je sais que nous pouvons toujours compter sur vous. Que notre lien familial si fort ne change jamais. A Chouchou, Julien et Chloé qui est un véritable rayon de soleil.

A ma belle-famille, aux Olgas, à Elena, Maxime, aux Nicolas, Sacha, Constantin, Anna, Stéphan. Je remercie Anna, pour son caractère et sa droiture sans faille, je suis heureux de vous avoir comme belle-maman.

A ma belle-famille Moldave et plus particulièrement Iuri pour tous nos repas et la vodka bu ensemble, que de souvenirs ! Une grande pensée à Lidya que j'aime profondément.

A Dédé et Brigitte, François et Catherine qui sont comme des deuxièmes parents.

A mes deux fréros DK et Lambert. Que de souvenirs les crapules, du berceau jusqu'à maintenant. On ne changera pas une recette qui marche : amitié, vin rouge et paté !

A ma sista Neima, pour notre relation qu'on ne peut décrire avec des mots.

A mes potos des bancs de la fac, FMG pour toutes les ignobles choses faites ensemble, Guigui pour toutes ces années passées ensemble, à Polo pour nos 6 mois de pneumo mémorable, Seb pour la bridage et l'Aberlour. Et Matt et Isa pour notre ancienne et furtive colloc et le fameux yaourt mayo ! Je pense également à Audrey, Marion, Pauline et Guillaume pour nos fameuse soirées épicuriennes, Gui carpentier pour nos souvenir de P2, Lorène H et Florent, Damien et Caro.

Aux copains de Pneumo ou autres qui ont croisé ma route durant mon internat, et plus particulièrement Arnaud, Xavier, Manue, Julie, Nico, Beuz et Rémy (oh les ptit soleil et les ptits lasilix 40), la bande de ptits jeune (Ines ; Jessica et la Touchon) et tous les autres. A Carine également qui est un médecin formidable. Et à Bérangère pour sa folie inexplicable !

Au Jackies, Gridou et Yannou pour notre si belle Amitié, à ptit Rafou on pense fort à lui, mais également Laura et Lionel, Manue et Aymeric, Maude et Nico, Claire et tous les autres !

Une pensée pour Mandarin, U-Two et notre DiDi que nous aimons. Enfin, merci à Mishka, Gandhi et Isis (et même la Bulla) de m'apporter tant de joie. Et bien sûr, merci à Painpain !

Enfin, A Elena, mon amour rencontrée sur les bancs de la faculté et qui partage ma vie depuis 10 merveilleuses années. Quel chemin parcouru ensemble ! Tu es une femme et épouse remarquable, et maintenant mère de notre plus belle réussite qui nous apporte tant de joie et de bonheur. A toi Alice, ma fille qui lira probablement ces mots un jour. Reste aussi adorable que la petite fille de 6 mois que tu es et que nous aimons tant.

Sommaire

1. Introduction	2
1.1 Cancer broncho-pulmonaire	2
1.1.1. Epidémiologie	2
1.1.2. Formes histologiques et biomarqueurs	2
1.1.3. Diagnostic cytologique	4
1.2 Epanchements pleuraux métastatiques	7
1.2.1. Epidémiologie et pronostic	7
1.2.2. Prise en charge thérapeutique d'un EPM	8
1.3 Les lamines : synthèse, fonctions, expression en cancérologie	13
1.3.1. Organisation du noyau	13
1.3.2. Synthèse et maturation des lamines	13
1.3.3. Localisation et expression des lamines	15
1.3.4. Fonctions et rôles des lamines	16
1.3.5. La progeria de Hutchinson-Gilford, un exemple de laminopathie génétique	16
1.3.6. Expression en cancérologie	18
2. Expression des lamines dans les tissus pulmonaires normaux et cancéreux	20
2.1 Expression des lamines dans le tissu pulmonaire normal	20
2.2 Expression des lamines dans le cancer broncho-pulmonaire	20
2.3 Lien potentiel entre la perte d'expression des lamines de type A, la déformabilité nucléaire et le processus métastatique	26
3. Mécanismes potentiels de régulation des lamines de type A dans le cancer broncho-pulmonaire impliquant miR-9	28
3.1. MicroARNs	28
3.2. MicroARN et cancer broncho-pulmonaire	30
3.3. miR-9 et cancer broncho-pulmonaire	32
3.4. miR-9 et lamines de type A	35
4. Conclusions et perspectives	37
Références bibliographiques	38

1. Introduction

1.1 Cancer broncho-pulmonaire

1.1.1. Epidémiologie

En 2014, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est devenu le premier cancer en termes de fréquence et de mortalité associée, avec 20 % de mortalité en France (1). Il représente le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme. Au cours de ces 20 dernières années, le taux de mortalité par CBP a diminué d'environ 11% chez l'homme, augmentant dans le même temps de 115% chez la femme. L'évolution des mœurs, notamment en termes de consommation tabagique chez la femme, est responsable de cette augmentation exponentielle. Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15%, le CBP est un cancer de mauvais pronostic (tableau 1). Environ 70 à 80% des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés ou métastatiques.

Tableau 1. Stade au diagnostic et taux de survie en fonction de l'extension d'un cancer broncho-pulmonaire.

D'après les Parcours de Soins - Haute Autorité de Santé.

	Localisé Stade I-II	Avancé Stade III	Métastatique Stade IV
Fréquence au diagnostic	25%	20%	55%
Survie à 5 ans	52%	24%	4%

1.1.2. Formes histologiques et biomarqueurs

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) représentent près de 85% des CBP. Les formes les plus fréquentes sont :

- L'adénocarcinome (50%)
- Le carcinome épidermoïde (40%)
- Le carcinome à grandes cellules (10%)

Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CPC), représentant près de 15% des CBP, sont associés à un mauvais pronostic en lien avec un temps de doublement cellulaire très rapide rendant cette maladie encore plus agressive.

Dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire, des altérations moléculaires, représentant des biomarqueurs dits « actionnables » qui rentrent dans le cadre de la médecine de précision, sont retrouvées chez plus de 50 % des patients en France (2) (figure 1). Depuis 2011, l'Institut National du Cancer (INCa) recommande la recherche systématique de 5 biomarqueurs chez les patients porteurs d'un CBNPC non-épidermoïde non résecable dont l'analyse est réalisée au sein de 28 plateformes réparties sur le territoire français : les mutations des gènes *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, *BRAF* et les translocations du gène *ALK* entraînant le plus souvent la synthèse du transcrit de fusion EML4-ALK.

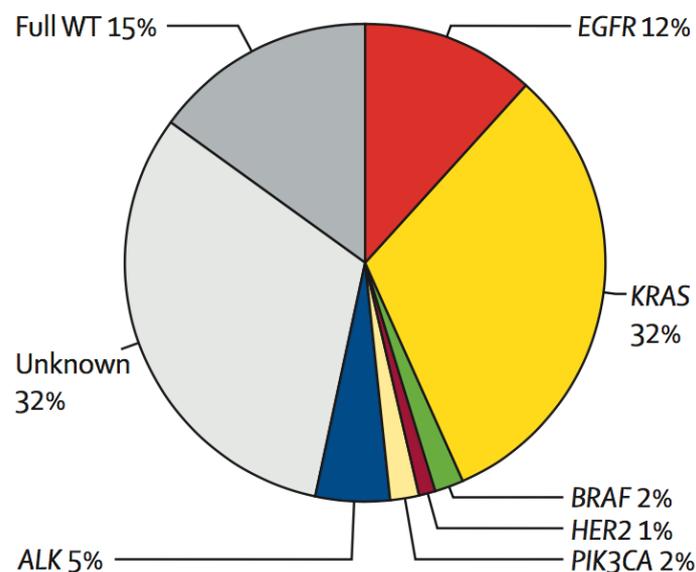


Figure 1. Fréquence des altérations génétiques dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire.

D'après Barlesi F et al. Lancet 2016.

Malgré les nombreuses avancées thérapeutiques au cours de la dernière décennie (avènement des thérapies bioguidées, immunothérapie), le pronostic des patients métastatiques reste encore trop péjoratif, en raison du fort potentiel invasif et métastatique qui caractérise le CBP. Le pronostic de la maladie est corrélé à la résecabilité de la tumeur, au stade de la maladie, au type histologique, à l'état général du patient ainsi qu'à la rapidité de la prise en charge diagnostique.

1.1.3. Diagnostic cytologique

En cancérologie thoracique, l'examen cytologique (analyse de cellules dissociées) peut être réalisé à partir de différents spécimens : expectoration induite, aspiration bronchique, brossage bronchique, lavage broncho-alvéolaire, cytoponction ganglionnaire ou de masse à l'aiguille fine (21-25 Gauge), et liquide pleural. Cela sous-entend le recueil de cellules isolées, indépendantes ou en petits groupes structurés, mais toujours extraites de leur contexte architectural et tissulaire, à l'opposé de l'histopathologie pour laquelle des prélèvements tissulaires sont effectués par des aiguilles de plus gros calibre (19 G) équipées ou non d'un système de section. Le plus souvent, pour l'examen cytologique, les cellules sont recueillies sans ajout d'agent fixateur (type formol) et directement étalées ou spottées après cyto-centrifugation sur lame, générant ainsi des étalements/frottis ou des spots de cyto-centrifugation, respectivement. Les cellules restent donc « entières » sur les lames, à la différence des techniques de préparation générant des « cell block » ou des inclusions en paraffine du « caillot » formé, après fixation des cellules. Des coupes (5 à 10 µm) réalisées à l'aide d'un microtome sont ensuite effectuées à partir de ces « cell block » et inclusions. Dans ce cas, on ne doit pas parler d'histologie, l'architecture n'étant pas rétablie par la simple inclusion en paraffine, mais parler de blocs cellulaires, « cytoblocs » ou « cell block » des anglo-saxons. Quelle que soit la technique utilisée, il est important de connaître l'aspect cytologique des cellules normales résidentes de l'organe ou du tissu prélevé et des éléments figurés du sang, puisque mêlés aux cellules pathologiques. Les principaux avantages des prélèvements cytologiques sont : 1/ qu'ils correspondent à un geste de prélèvement moins agressif que pour des biopsies solides, 2/ qu'ils permettent une réponse rapide, et 3/ qu'ils sont utilisables pour des analyses complémentaires : immunocytochimie sur lame, cytométrie en flux, biologie moléculaire, FISH...

En présence d'un épanchement pleural métastatique (EPM), le diagnostic cytologique peut être fait par un prélèvement de liquide pleural au cours d'une ponction pleurale, réalisée sous anesthésie locale et en toute innocuité en cas d'association à un repérage échographique initial qui doit être systématique (figure 2).

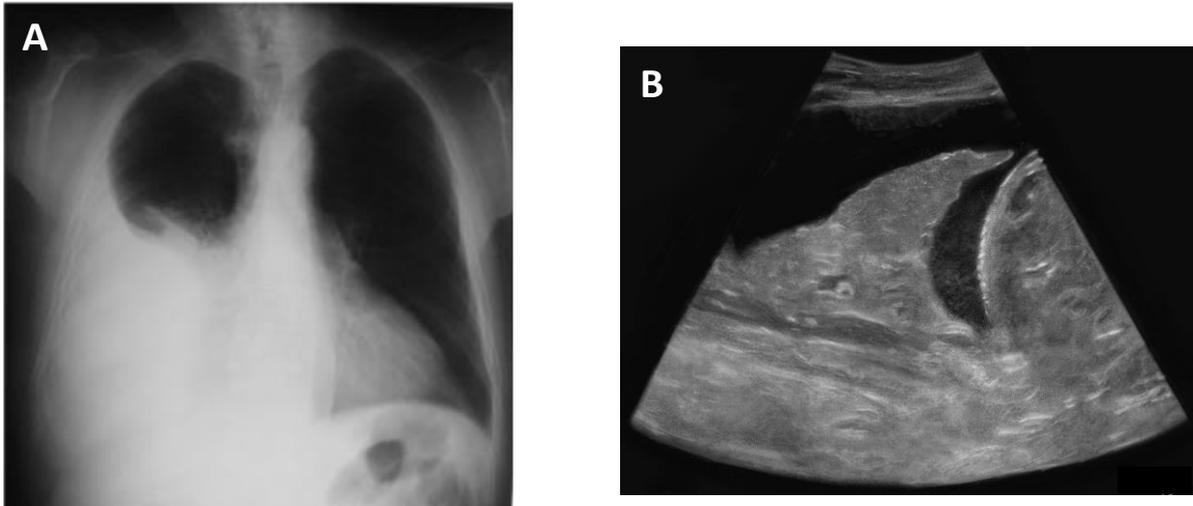


Figure 2. Imagerie diagnostique d'un épanchement pleural (EP).

A) Radiographie thoracique montrant un EP droit de grande abondance.

B) Repérage échographique avant réalisation d'une ponction pleurale mettant en évidence un EP homogène et une atélectasie lobaire inférieure droite.

Il s'agit d'une méthode relativement sensible, comparativement aux biopsies pleurales à l'aveugle, bien que les biopsies pleurales sous contrôle de la vue réalisées au cours d'une thoroscopie soient actuellement recommandées et représentent le « gold standard ». Ces dernières permettent, durant un même temps opératoire, de réaliser une symphyse pleurale par talc sous contrôle de la vue (talc poudrage) en cas d'EPM récidivant symptomatique. En présence de métastases pleurales d'adénocarcinome bronchique, la sensibilité de la cytologie pleurale est notamment corrélée au degré d'envahissement de la plèvre viscérale (3). La recherche d'une altération moléculaire à partir de cellules cancéreuses issues du liquide pleural est une alternative aux biopsies solides et est techniquement réalisable indépendamment du volume de liquide pleural reçu au laboratoire. De plus, le liquide pleural recueilli peut être le seul spécimen disponible dans l'évolution de la maladie. Repérer les cellules tumorales ne pose en général pas de problème sur des liquides pris en charge selon les règles de bonnes pratiques, le diagnostic étant parfois plus difficile sur des liquides pauvres en cellules tumorales. Les problèmes diagnostiques les plus fréquemment rencontrés sont ceux de la différenciation cellulaire. Si les localisations pleurales d'un carcinome à petites cellules, d'un adénocarcinome bien différencié ou d'un carcinome malpighien différencié et kératinisant ne posent en général pas de problème diagnostique (figure 3), l'analyse cytologique en colorations standards (MGG, Papanicolaou) doit dans certains cas être complétée par une analyse par immunocytochimie. En présence de cellules carcinomateuses de grande taille sans critères cytologiques de

différenciation, ce phénotypage pourra servir à discriminer entre un adénocarcinome et un carcinome malpighien. De plus, lors du diagnostic d'une métastase pleurale par un adénocarcinome, seul le phénotypage permettra d'identifier l'origine primitive (TTF1 pour une origine pulmonaire ou thyroïdienne, GATA3 pour une origine mammaire ...).

Ainsi, la connaissance du contexte clinique associée à certains caractères morphologiques peuvent orienter le diagnostic, mais dans la majorité des cas, seule l'immunocytochimie permettra d'affiner le diagnostic et de déterminer l'origine primitive.

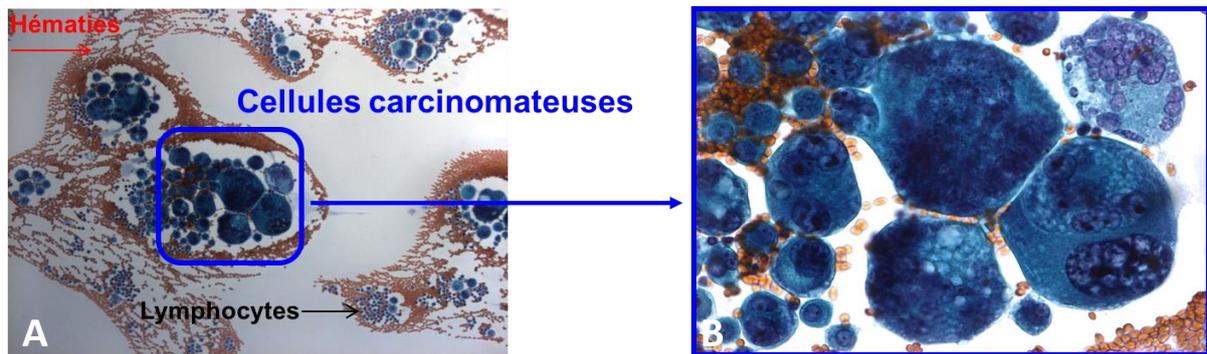


Figure 3. Liquide Pleural : cellules métastatiques d'Adénocarcinome bronchique. Coloration de Papanicolaou. Grandissement x 10 (A) et x 40 (B).

Une des limites de la cytologie souvent avancée dans la littérature est une quantité insuffisante de cellules recueillies, rendant parfois difficile la réalisation d'un diagnostic définitif. Celle-ci limite aussi par exemple la recherche d'altérations moléculaires en raison d'une faible représentativité des cellules malignes dans l'échantillon prélevé, au vu notamment du concept d'hétérogénéité tumorale. La multiplicité et le recours de plus en plus fréquent à ces différents prélèvements (diagnostic, staging médiastinal, redocumentation lors de progression tumorale, recherche d'une altération génomique) imposent la poursuite d'étude de la faisabilité de nouvelles techniques diagnostiques. Dans ce contexte, la compréhension des facteurs impliqués dans la formation de métastases demeure un enjeu majeur, afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs pronostiques et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

1.2 Epanchements pleuraux métastatiques

1.2.1. Epidémiologie et pronostic

Les épanchements pleuraux métastatiques (EPM) représentent la première cause de pleurésie exsudative, touchant environ 150 000 personnes par an aux Etats Unis et 100 000 en Europe, altérant considérablement leur qualité de vie (4). 80% des EPM sont associés au cancer du poumon, du sein, de l'ovaire et au lymphome. Ils sont associés à une néoplasie métastatique et confèrent au patient un mauvais pronostic, la médiane de survie estimée variant de 3 à 12 mois, respectivement pour le CBP et le cancer du sein (5). Par conséquent, l'objectif principal dans la prise en charge des EPM est d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients en étant le moins invasif possible. La prévalence d'un EPM au diagnostic est de 15 à 25%, et peut atteindre jusqu'à 40% des patients atteints d'un CBNPC au cours de l'évolution de la maladie (6). La mise en évidence d'un EPM dans le cadre d'un CBP classe la maladie en stade IV et lui confère un pronostic plus péjoratif. L'utilisation du score de LENT (7) (Figure 4) permet selon des critères clinico-biologiques d'évaluer la survie d'un patient présentant un EPM, et est actuellement validée par les sociétés européennes de pneumologie et de chirurgie cardio-thoracique (8).

	Variable	Score
L	LDH level in pleural fluid (IU/L)	
	<1500	0
	>1500	1
E	ECOG PS	
	0	0
	1	1
	2	2
	3-4	3
N	NLR	
	<9	0
	>9	1
T	Tumour type	
	Lowest risk tumour types	0
	▶ Mesothelioma	
	▶ Haematological malignancy	
	Moderate risk tumour types	1
	▶ Breast cancer	
	▶ Gynaecological cancer	
▶ Renal cell carcinoma		
Highest risk tumour types	2	
▶ Lung cancer		
▶ Other tumour types		
Risk categories		Total score
Low risk		0-1
Moderate risk		2-4
High risk		5-7

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance score; LDH, lactate dehydrogenase; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

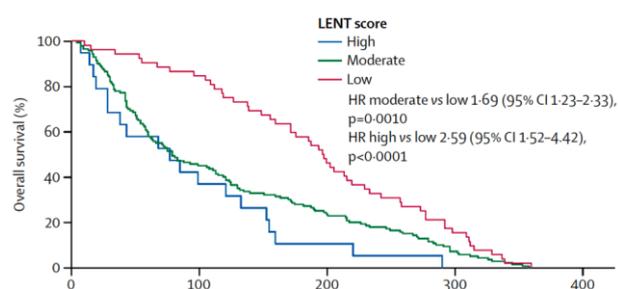


Figure 4. Score de LENT : estimation de la survie globale des patients présentant une pleurésie métastatique en fonction de critères cliniques et biologiques.

D'après Clive AO et al. Thorax 2012.

Les critères utilisés sont le taux pleural de LDH, le score de Performance Status (PS) ECOG, le ratio [pourcentage de polynucléaires neutrophiles / lymphocytes pleuraux] et le type histologique de la tumeur primitive sous-jacente. L'établissement de ce score classe les patients en risque léger, modéré ou élevé respectivement associé à une médiane de survie globale estimée de 319, 130 et 44 jours. En pratique, un patient atteint d'un CBP présentant un PS à 3 ou 4 a une médiane de survie estimée extrêmement faible, ce qui doit entrer en compte dans la prise en charge thérapeutique et notamment celle de son EP, dont les objectifs sont de pallier les principaux symptômes (dyspnée, toux, douleur thoracique) et d'améliorer sa qualité de vie.

1.2.2. Prise en charge thérapeutique d'un EPM

Le traitement d'un EPM doit donc prendre en compte le PS du patient, le type de tumeur et la survie estimée. Les EPM engendrent fréquemment des symptômes, en particulier une dyspnée dont l'origine peut être poly-factorielle et qui n'est pas toujours corrélée à la taille de l'EP mais peut être due à des modifications de conformation de la cage thoracique, d'une dysfonction diaphragmatique associée ou des causes extra-pleurales (9). Un patient présentant un EPM récidivant doit être systématiquement et rigoureusement évalué afin de déterminer la cause exacte de sa dyspnée dans le but d'optimiser sa prise en charge, en étant le moins invasif possible. La première étape doit être une ponction pleurale / thoracentèse qui doit toujours être réalisée chez un patient dyspnéique présentant un EPM. Elle permet notamment d'évaluer l'amélioration des symptômes après ponction et de s'assurer de la ré-expansion pulmonaire sous-jacente afin de ne pas méconnaître un poumon trappé ou entrappé (5). En cas d'EPM récidivant symptomatique, la prise en charge peut être ambulatoire par des drainages répétés ou par la réalisation d'une symphyse pleurale (pleurodèse) afin de prévenir l'accumulation de fluide en oblitérant la cavité pleurale. La pleurodèse peut être effectuée de façon mécanique au cours d'une chirurgie thoracique par une abrasion pleurale ou une pleurectomie partielle, ou par l'administration intra-pleurale d'un agent irritant comme le talc, l'iodopovidone, le silver nitrate ou des agents anti-microbiens (10) qui sont instillés par un drain thoracique ou sous contrôle de la vue durant une thoroscopie,. De plus, des études récentes ont mis en évidence un taux de pleurodèse spontanée significatif après l'insertion de cathéter pleural tunnélisé (CPT), pouvant atteindre entre 30 et 45% selon les études (11).

Pleurodèse chimique :

Le talc est l'agent sclérosant le plus efficace selon les dernières recommandations de la British Thoracic Society. Il peut être administré dans la cavité pleurale sous forme de suspension avec une solution saline via un drain thoracique (talc slurry -TS), ou insufflé dans la cavité pleurale sous contrôle de la vue pendant une thoracoscopie (talc poudrage-TP, figure 5).

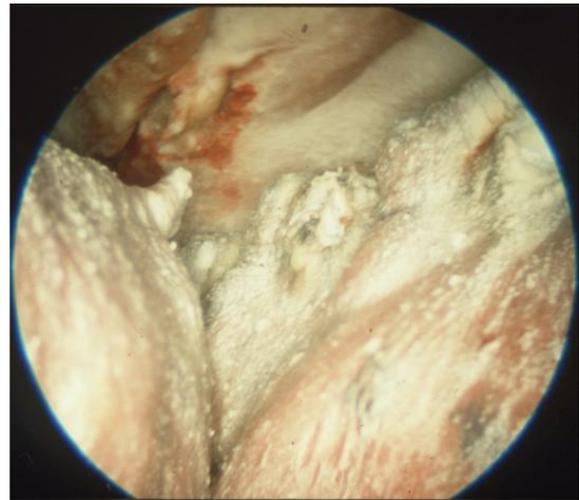
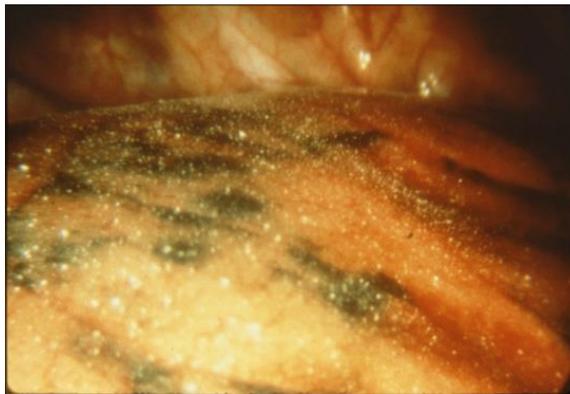


Figure 5. Talc Poudrage : instillation de talc dans la cavité pleurale sous contrôle de la vue permettant une répartition diffuse et uniforme du talc (particules blanches).

D'après Astoul P. Thoracoscopy by Pulmonologists : A didactic approach.

La comparaison des différents agents sclérosants (talc, bléomycine, doxycycline, tétracycline...) est difficile en raison de l'absence d'essais randomisés et des différents critères utilisés pour définir le succès de la pleurodèse. Récemment, une revue cochrane a analysé 41 études évaluant 16 méthodes de pleurodèse différentes, incluant 2 345 patients issus d'essais contrôlés randomisés (12). Dans cette revue, le TP était la méthode la plus efficace pour obtenir une pleurodèse. En comparaison directe, tous les autres agents étaient moins efficaces. Par exemple, le TP était plus efficace que la doxycycline, la mitoxantrone, la mustine, la bléomycine, la tétracycline ou le placebo. De plus, le TP était plus efficace que le TS, mais sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Le TP devrait être la première option et le TS réalisée en cas de contre-indication à une thoracoscopie, qui offre certains avantages comme la visualisation et le drainage de la cavité pleurale, l'obtention de biopsies pleurales ciblées (figure 6) et la réalisation dans le même temps d'une pleurodèse.



Figure 6. Thoracoscopie médicale : nodules tumoraux au sein de la plèvre pariétale postérieure.

D'après Astoul P. Thoracoscopy by Pulmonologists : A didactic approach.

L'efficacité de la pleurodèse par TP semble varier selon le type histologique de la tumeur primitive. En effet, le CBP et le mésothéliome pleural malin sont associés à des taux de pleurodèse significativement inférieurs à ceux observés dans les métastases de cancer du sein (13,14). De plus, la « charge tumorale pleurale », correspondant au degré d'envahissement tumoral pleural, est inversement proportionnelle au succès de la pleurodèse (13). En ce qui concerne la comparaison directe entre TP ou TS, la littérature ne fait pas état de différences significatives en termes de pleurodèse, bien que quelques études ont rapporté la supériorité du TP chez des patients atteints de CBP et de cancer du sein (15,16). L'essai randomisé TAPPS, qui compare l'efficacité à 3 mois d'une pleurodèse par TP ou TS au travers d'un drain thoracique de petit calibre permettra de répondre à cette question (17).

Cathéter Pleural Tunnélisé (CPT):

L'utilisation du CPT est également devenue une méthode alternative pour contrôler les symptômes des patients présentant un EPM. Il peut être utilisé pour les patients présentant un poumon trappé, ou lorsque la pleurodèse chimique n'est pas recommandée ou a échoué. Ce sont des tubes de silicone de 15 à 16 G de diamètre, placés sous anesthésie locale dans la cavité pleurale et tunnelisés par voie sous-cutanée, avec une valve à sens unique à leur extrémité distale (figure 7). Ils permettent un drainage ambulatoire du liquide pleural dans des bouteilles sous vide (figure 7), effectué par des infirmiers à domicile ou des membres de la famille formés au préalable, en fonction des symptômes du patient. Ils sont associés à un faible nombre d'effets secondaires et sont bien tolérés par les patients.

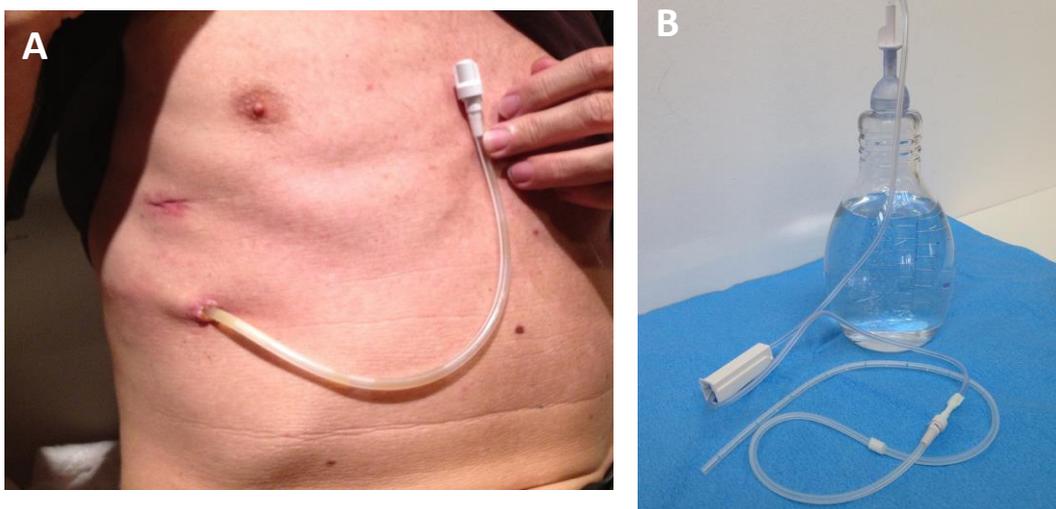


Figure 7.

A) Cathéter Pleural Tunnélisé (pleurX).

B) Système de recueil sous vide du liquide pleural.

Initialement, le CPT visait à drainer l'épanchement pleural afin de maintenir une expansion pulmonaire adéquate. Cependant, un nombre conséquent de patients traités par un CPT peuvent également présenter une pleurodèse spontanée (PS), dont le mécanisme est encore méconnu (symphyse de la cavité pleurale ou arrêt de la production de liquide pleural). Un critère couramment utilisé pour définir une PS et autoriser le retrait du cathéter pleural est la vidange de moins de 50 ml de liquide pleural lors de trois tentatives de drainage consécutives (18). Tremblay et collaborateurs (19) ont rapporté des taux de PS de 43% dans un délai médian de 59 jours dans une étude rétrospective mono centrique incluant 250 patients ayant bénéficié d'un CPT pour la prise en charge d'un EPM. De plus, la PS était associée à une survie plus longue (254 jours vs 74 jours). Dans une autre série rétrospective (18), l'incidence de la PS et le retrait du cathéter dans les groupes cancer du sein (69,6%) et gynécologique (72,5%) était significativement plus élevée que dans le cancer du poumon (43,9%) et d'autres groupes de cancer (23,9%). La PS et le retrait du cathéter étaient également associés au pourcentage de cellules tumorales présentes dans l'EP, une expansion complète du poumon sous-jacent et à l'absence d'antécédents d'irradiation de la paroi thoracique.

Au cours des 5 dernières années, peu d'essais cliniques randomisés ont étudié l'efficacité du CPT dans la prise en charge des EPM. L'essai TIME2 a comparé l'efficacité du CPT et du TS pour l'obtention d'une pleurodèse (20). La dyspnée et la qualité de vie étaient améliorées dans les deux groupes, sans différence significative, mais la durée de l'hospitalisation initiale était plus courte dans le groupe CPT. L'étude randomisée multicentrique et multinationale AMPLE (21) a récemment évalué le CPT et le TS en termes de nombre total de jours d'hospitalisation et de jours d'hospitalisation liés à l'épanchement pleural (PE) sur une période de 12 mois. Dans cette étude de « vraie vie », le CPT était associé à un nombre total d'hospitalisations inférieur au TS. Ces deux essais contrôlés randomisés ne montraient aucune différence entre CPT et TS en termes d'efficacité, même si le CPT était associé à une hospitalisation plus courte.

Il s'agit d'une alternative supplémentaire et si nous considérons le CPT comme un nouvel outil pour obtenir une pleurodèse, son utilisation devrait être considérée en deuxième ligne thérapeutique pour les patients qui ne sont pas considérés comme de bons candidats pour une thoracoscopie avec une pleurodèse chimique ou présentant un poumon trappé. Tremblay a montré que la pleurodèse spontanée après insertion d'un CPT était associée à une survie plus longue. Si la pleurodèse est associée à une augmentation de la survie, la réalisation d'un TP devrait être la première étape pour obtenir une pleurodèse, en raison du taux de réussite plus important, avec des effets secondaires associés faibles.

Cependant, la prise en charge des EPM reste une solution palliative qui a comme principal objectif d'améliorer la qualité de vie des patients. Malgré les nombreuses avancées thérapeutiques dans la prise en charge oncologique des patients, le pronostic d'un CBP métastatique reste encore trop péjoratif, en raison du fort potentiel métastatique qui le caractérise.

1.3 Les lamines : synthèse, fonctions, expression en cancérologie

1.3.1. Organisation du noyau

Dans le noyau de la cellule eucaryote, le nucléoplasme est séparé du cytosol par l'enveloppe nucléaire. Le nucléoplasme est composé de la chromatine, de compartiments fonctionnels tels que le nucléole, et de la matrice nucléaire, également appelée nucléosquelette (figure 8).

L'enveloppe nucléaire est constituée de citernes de réticulum endoplasmique. Elle comprend une membrane nucléaire interne (MNI) et externe (MNE), et est interrompue par des pores nucléaires impliqués dans les échanges nucléocytoplasmiques.

La matrice nucléaire correspond à l'ensemble du matériel restant dans le nucléoplasme après action de divers traitements biochimiques qui enlèvent une partie de l'ADN, les ARN et les protéines solubles qui leur sont associées. Elle comporte schématiquement trois types de constituants : 1) les lamines, 2) les autres constituants fibreux du nucléosquelette, 3) des molécules, enzymes et autres protéines, insolubles, qui restent dans le nucléoplasme malgré le traitement de préparation de la matrice. La *lamina* nucléaire correspond à une région de la matrice nucléaire au contact de l'enveloppe nucléaire sur sa face nucléoplasmique et est principalement composée de lamines.

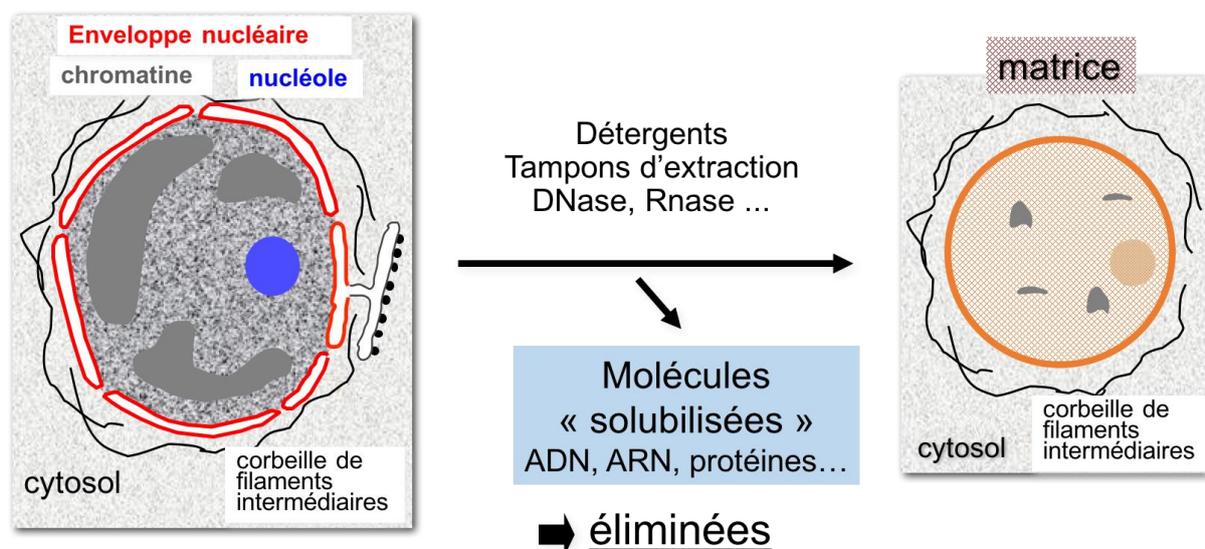


Figure 8. Visualisation de la matrice nucléaire à partir du noyau d'une cellule eucaryote.

1.3.2. Synthèse et maturation des lamines

Les lamines sont des filaments intermédiaires de type V d'expression nucléaire et sont divisées en deux types : les lamines de type A et de type B. Deux isoformes principales des lamines de type A (lamine A et lamine C, appelées lamines A/C) et deux isoformes minoritaires (lamine A delta 10 et lamine C2) résultent de l'épissage alternatif du gène *LMNA* (22,23). Les lamines de type B sont codées par deux gènes, le gène *LMNB1* pour la lamine B1 et *LMNB2* pour les lamines B2 et B3 (24).

La lamine A et les lamines B sont initialement synthétisées sous la forme de précurseurs cytosoliques appelés « prélamines » et subissent respectivement quatre ou trois étapes de modifications post-traductionnelles. La localisation finale des lamines au sein du noyau dépend de ces modifications post-traductionnelles.

La 1^{ère} étape de maturation post-traductionnelle implique la séquence consensus CaaX (Cystéine – 2 acides aminés aliphatiques – acide aminé indifférent) en région C-terminale. Une farnésyltransférase ajoute un groupement farnésyl sur la cystéine. Ce groupement hydrophobe à 15 atomes de carbone ancre la protéine à la face cytosolique de la membrane du réticulum endoplasmique ou de l'enveloppe nucléaire. Au cours de l'étape suivante, la protéase FACE1 / ZMPSTE24 (pour la lamine A) ou FACE2 / Rce1 (pour les lamines B) supprime les trois derniers acides aminés (séquence aaX). Ensuite, la cystéine farnésylée est méthylée par une isoprenylcystéine carboxyméthyl transférase (ICMT). A ce stade, les lamines de type B sont matures et restent farnésylées et carboxyméthylées. Elles sont ensuite importées dans le nucléoplasme et sont localisées dans la *lamina* nucléaire, ancrée à la MNI. Contrairement aux prélamines de type B, la prélamine A subit un clivage protéolytique supplémentaire spécifiquement réalisé par FACE1 / ZMPSTE24, qui retire les 15 derniers résidus, y compris la cystéine farnésylée et carboxyméthylée. Cette élimination génère une lamine A mature soluble, qui est importée dans le nucléoplasme et est localisée à la fois dans la *lamina* nucléaire et dans le reste de la matrice nucléaire (25,26). La lamine C, dépourvue de la séquence de prénylation CaaX, est directement synthétisée sous une forme mature soluble et partage la même localisation nucléaire que la lamine A (figure 9).

Les lamines sont produites sous forme de monomères qui comprennent trois domaines principaux : un domaine N-terminal court, un domaine central et un domaine C-terminal de type « immunoglobuline like » qui comprend le signal de localisation nucléaire (NLS) (27,28). Ces monomères vont se polymériser pour former les filaments de lamines : 1/ deux monomères

vont s'associer via leur domaine central pour former un dimère ; 2/ deux dimères vont s'assembler en tête à queue et avec décalage pour former un tétramère ; 3/ les tétramères mis bout à bout s'organisent en protofilament ; 4/ huit protofilaments formeront un filament intermédiaire de lamines.

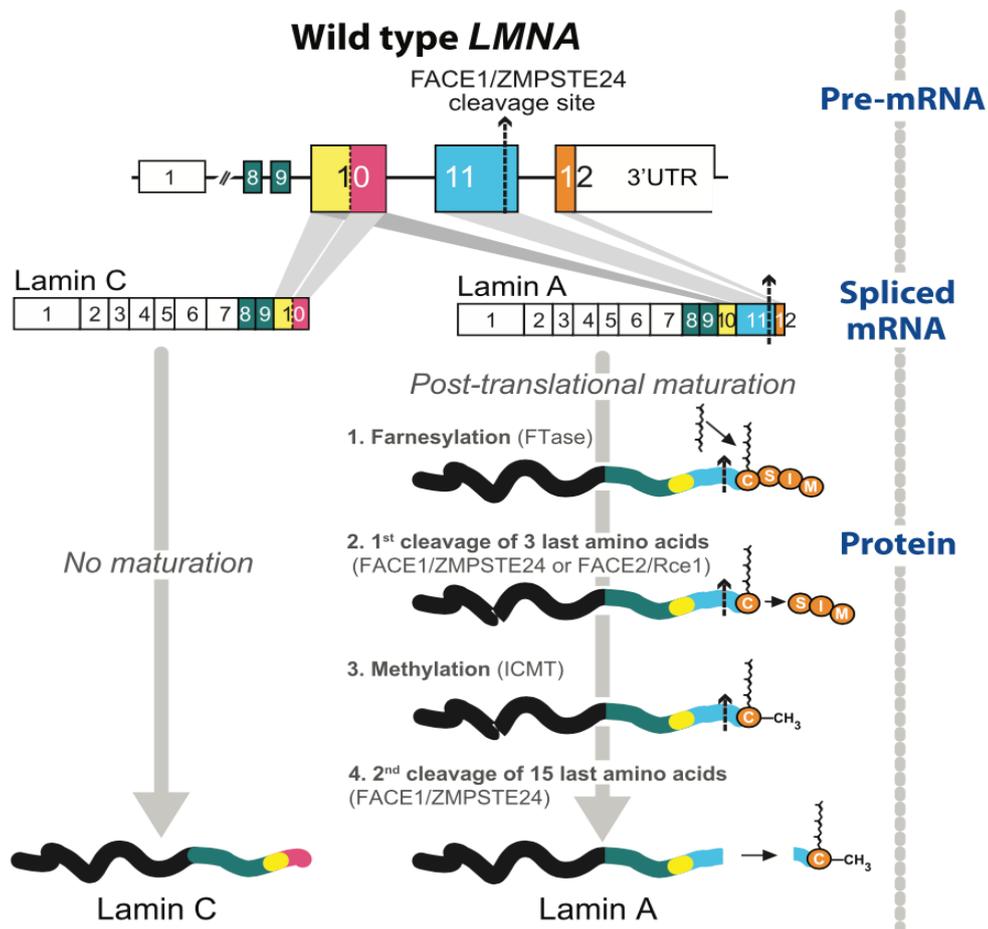


Figure 9. Biosynthèse des lamines A et C, de l'ARN messager à la protéine en condition physiologique.

D'après Cau P et al. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2014.

1.3.3. Localisation et expression des lamines

Les lamines ont une localisation exclusivement nucléaire et leur localisation au sein du noyau dépend de leur maturation post-traductionnelle. Les lamines A sont solubles et donc localisées à la fois dans la *lamina* et le reste du nucléoplasme.

Contrairement aux lamines de type A, les lamines B sont localisées uniquement au sein de la *lamina*, en raison de la persistance, dans leur forme mature, d'un groupement farnesyl C-Terminal qui maintient leur ancrage sur la face nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire.

Les lamines de type B ont une expression ubiquitaire et sont considérées comme essentielles à la survie cellulaire. A l'inverse, l'expression des lamines de type A est liée à l'état de différenciation cellulaire. Elles sont généralement exprimées dans des cellules bien différenciées à l'exception de quelques types cellulaires, alors que les cellules indifférenciées ou les cellules embryonnaires ne présentent pas de niveaux détectables de lamines de type A (29–31). De plus, la proportion de lamines de type A et de type B dans les cellules peut varier en fonction des tissus, en relation avec leur élasticité (32,33).

1.3.4. Fonctions et rôles des lamines

Les lamines jouent un rôle essentiel dans l'organisation nucléaire morphologique et fonctionnelle. Les lamines sont l'un des principaux composants de la *lamina*, qui correspond à la condensation de lamines au contact de l'enveloppe nucléaire sur sa face nucléoplasmique. Les lamines confèrent une capacité de résistance à la déformabilité cellulaire (34–36). En effet, au sein de la *lamina*, les lamines interagissent indirectement avec les autres protéines du cytosquelette, notamment les filaments d'actine cytosoliques, les protéines SUN à l'intérieur du complexe LINC (LInker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton). A travers ces interactions et connexions, les propriétés « tensives » de la *lamina* seraient transmises via le cytosquelette jusqu'à la membrane plasmique, générant un véritable réseau de signalisation de mécano-transduction, et conférant un lien final entre le noyau cellulaire et la matrice extra-cellulaire (35,37).

Les lamines sont également impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires comme l'organisation de la chromatine, la réplication et la réparation de l'ADN, sa transcription, la différenciation cellulaire (38–40), l'apoptose et la sénescence (41).

1.3.5. La progeria de Hutchinson-Gilford, un exemple de laminopathie génétique

Les mutations des gènes codant pour les lamines ou leurs protéines partenaires sont à l'origine de maladies regroupées sous le nom de « laminopathies » [<http://www.umd.be/LMNA/>] dans lesquelles certaines d'entre elles sont caractérisées par un vieillissement prématuré (42). A titre d'exemple, la progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS), dont la mutation responsable de la pathologie a été décrite pour la première fois en 2003, est un syndrome de vieillissement prématuré dont la forme typique est secondaire à la mutation p.G608G dans

l'exon 11 du gène *LMNA* (43). Cette mutation conduit à une délétion de 50 acides aminés sur la prélamine A, incluant le site de clivage de la protéase FACE1 / ZMPSTE24, qui aboutit à la persistance anormale d'une cystéine farnésylée C-terminale à la fin de l'étape de maturation (43,44) (figure 10). Cette protéine anormale, appelée « progérine », reste ainsi ancrée dans la MNI, générant des anomalies nucléaires et des dysfonctionnements nucléaires sévères conduisant à une sénescence prématurée. Les patients meurent prématurément (âge moyen 14,6 ans) de complications cardiovasculaires (45). Alors que d'autres maladies de vieillissement prématuré présentent une prédisposition au cancer basée sur la dysfonction de leurs systèmes de réparation de l'ADN (syndrome de bloom / *xeroderma pigmentosum*), les patients HGPS ne présentent pas de telles susceptibilités (42). En outre, Fernandez et collaborateurs ont récemment identifié une fonction de protection tumorale de BRD4 en étudiant le modèle HGPS (46). Ainsi, l'accumulation d'une prélamine A tronquée, anormale, persistante et farnésylée, associée à d'autres facteurs, pourrait empêcher le développement oncogénique chez ces patients.

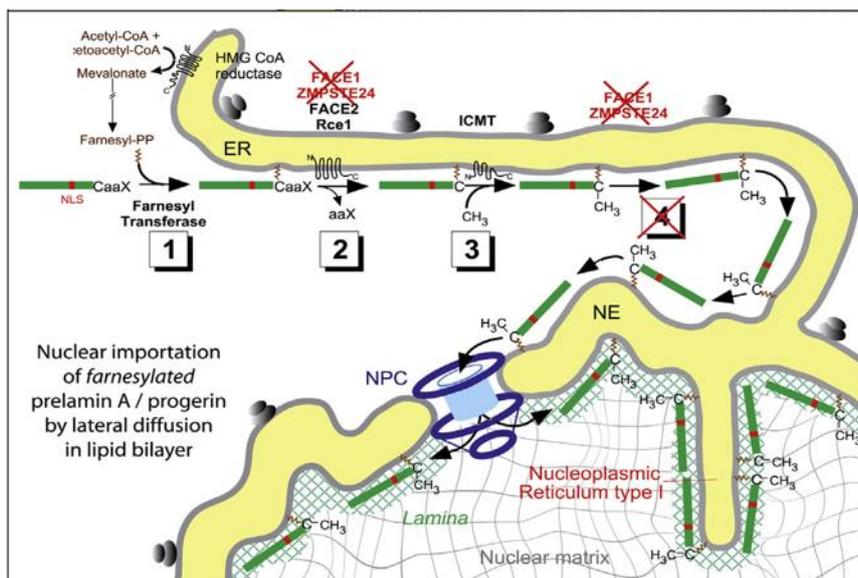


Figure 10. Synthèse d'une prélamine A anormale farnésylée (progérine) restant ancrée à l'enveloppe nucléaire dans la Progeria de Hutchinson-Gilford.

D'après Cau P et al. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2014

1.3.6. Expression en cancérologie

Les anomalies morphologiques nucléaires (forme et taille irrégulières, chromatine irrégulière, nucléoles proéminents...), qui sont observées dans les cellules carcinomateuses (47,48), font partie des critères diagnostiques cytologiques de malignité. Ces anomalies nucléaires sont probablement la cause ou la conséquence de modifications au niveau des protéines entrant dans la constitution de la matrice nucléaire et / ou de l'enveloppe nucléaire.

In vivo, plusieurs études ont suggéré que les lamines étaient impliquées dans le développement et la progression de cancers. Peu d'études ont mis en évidence une variation d'expression des lamines de type B. En revanche, plusieurs ont suggéré que les lamines de type A sont impliquées dans le développement et la progression tumorales (Tableau 2). Des variations de localisation ou de niveau d'expression de la lamine A et/ou C ont été rapportées dans plusieurs types histologiques (49). Comme décrit dans le tableau 2, une diminution de l'expression des lamines de type A a été mise en évidence dans les cancers du sein, de la prostate, colo-rectaux, de l'ovaire, gastrique ou de l'endomètre, associée à un mauvais pronostic, entraînant une diminution de la survie globale, une augmentation des sites métastatiques ou une récurrence de la maladie plus importante (50–53). A l'inverse, certaines études ont identifié un lien entre l'augmentation de l'expression des lamines de type A et la progression du cancer colorectal, prostatique et ovarien (54,55). Dans ces cancers, l'augmentation de l'expression des lamines de type A était associée à des tumeurs de stade supérieur ou à une diminution de la survie globale (tableau 2). Ces résultats montrent que le rôle des lamines A et C dépend probablement du contexte et du type de cancer sous-jacent, et nécessite d'autres études pour identifier leur rôle dans la progression carcinologique, en fonction du type histologique, du profil mutationnel et du stade de la maladie sous-jacente.

Tableau 2. Expression des lamines de type A selon le type tumoral et lien avec le pronostic de la maladie.

D'après Guinde J et al. Cells 2018.

Cancer	Expression des lamines A	Pronostic	Références
Carcinome gastrique	Diminution	Diminution de la survie globale	Wu et al., J Exp Clin Cancer Res 2009
	Localisation cytoplasmique	/	Moss et al., Gut 1999
Carcinome mammaire	Diminution	Diminution de la survie globale	Capo-Chichi et al., Chin J Cancer 2011
	Augmentation	Stade tumoral plus élevé	Wang et al., J Proteome Res 2009
Carcinome ovarien		Diminution de la survie globale	
	Diminution isolée de lamine A	Augmentation du nombre de sites métastatiques	Gong et al., Pathol Res Pract 2015
Carcinome de l'endomètre	Diminution isolée de lamine A	Stade tumoral plus élevé	Cicchillitti et al., Oncotarget 2017
Adénocarcinome de prostate	Augmentation	/	Kong et al., Carcinogenesis 2012
	Diminution	Augmentation du nombre de métastases ganglionnaires	Saarinen et al., PloS One 2015
Carcinome colorectal	Augmentation	Diminution de la survie globale	Willis et al., PloS One 2008
	Diminution	Augmentation de la récurrence tumorale	Belt et al., EJC 2011
Cancer bronchique à petites cellules			Broers et al., Adv Exp Med Biol 2014
	Diminution	/	Broers et al., Am J Pathol 1993 Kaufmann et al., Cancer Res 1991
Adénocarcinome broncho-pulmonaire	Localisation cytoplasmique	/	Broers et al., Adv Exp Med Biol 2014
	Diminution isolée de lamine A	Augmentation du nombre de sites métastatiques Performans status plus élevé	Kaspi et al., PloS One 2017

2. Expression des lamines dans les tissus pulmonaires normaux et cancéreux

Seules quelques études ont été consacrées à l'expression des lamines dans l'épithélium respiratoire normal (cellules bronchiques et/ou alvéolaires) et dans le CBP. Dans le tissu pulmonaire normal, l'expression des lamines A/C n'est observée que dans un sous-type de cellules et dépend du stade de différenciation de chaque cellule. Dans le CBP, une large variation d'expression et de localisation des lamines de type A a été décrite, sans établir de lien clair avec le pronostic.

2.1 Expression des lamines dans le tissu pulmonaire normal

En 1997 et 2014, Broers et collaborateurs (41,56) ont étudié l'expression des lamines à partir de tissus pulmonaires humains normaux. L'expression des lamines de type A et B a été étudiée par immunomarquage en utilisant un panel d'anticorps spécifiques pour chaque sous-type de lamines. L'expression des lamines de type A était importante dans les cellules épithéliales bien différenciées, puisque leur expression a été observée au niveau de l'épithélium bronchique par les cellules bronchiques bien différenciées, et dans les pneumocytes, contrairement aux cellules basales de l'épithélium bronchique. Ces résultats sont cohérents avec la littérature, les lamines de type A étant faiblement exprimées dans les cellules non ou peu différenciées.

De plus, les auteurs ont observé que la lamine B2 était exprimée par toutes les cellules de l'épithélium bronchique (différenciées et basales) ainsi que par les pneumocytes, tandis que l'expression de la lamine B1 était limitée aux cellules bronchiques basales et n'était pas détectée dans les cellules bronchiques différenciées. Une expression hétérogène a été observée dans les pneumocytes.

2.2 Expression des lamines dans le cancer broncho-pulmonaire

Dans le CBP, seules quelques études se sont intéressées à l'expression des lamines A, C et B1 dans des lignées cellulaires et des tissus humains. Dans les années 1990, les équipes de Kaufmann et Broers (57,58) ont montré que les lamines de type A étaient exprimées dans les lignées cellulaires de CBNPC, mais absentes ou très faiblement exprimées dans les lignées cellulaires de cancer bronchique à petites cellules (CBPC). A l'inverse, aucune variation

d'expression de la lamine B1 n'a été observée entre les différents types de lignées cellulaires. Dans l'étude de Kaufmann (57), les taux de lamines A et C étaient inférieurs de plus de 80% dans les lignées cellulaires de CBPC par rapport aux lignées cellulaires de CBNPC ; ces résultats ont été mis en évidence en utilisant des techniques de Northern blot et western blot. De plus, après transfection de l'oncogène v-ras dans une lignée cellulaire de CBPC (lignée NCI-H429) qui modifie le phénotype des cellules de CBPC en CBNPC, une augmentation de plus de 10 fois des taux de lamines A et C, associée à des quantités plus élevées de leurs ARNm, étaient observées. En revanche, des niveaux similaires de lamines B étaient retrouvés indépendamment de l'état de transfection par cet oncogène. En 1993, l'équipe de Broers (58) a confirmé ces résultats dans 22 lignées cellulaires de CBP humain en utilisant des techniques immunocytochimiques, d'immunoblot et de Northern Blot. Les lamines A et C n'étaient pas ou partiellement exprimées dans 14 lignées cellulaires sur 16 de CBPC, alors qu'elles l'étaient dans toutes les lignées de CBNPC. Ils ont également montré que les lamines de type B étaient exprimées dans toutes les lignées de CBPC et CBNPC. De plus, l'analyse de 46 biopsies congelées de CBP a corroboré ces résultats : aucune ou très faible expression des lamines A et C dans 87% des cas de CBPC (13/15), contrairement à l'adénocarcinome et au carcinome épidermoïde, dans lesquels les lamines A et C étaient systématiquement exprimées. De plus, une localisation anormale cytoplasmique et non nucléaire des lamines de type A a été décrite dans plusieurs échantillons d'adénocarcinome bronchique (41) (figure 11). Cette localisation aberrante des lamines de type A a également été rapportée dans certains cancers du côlon, de l'estomac et du pancréas. En revanche, aucune variation d'expression des lamines B n'était décrite dans les tissus de CBPC et de CBNPC.

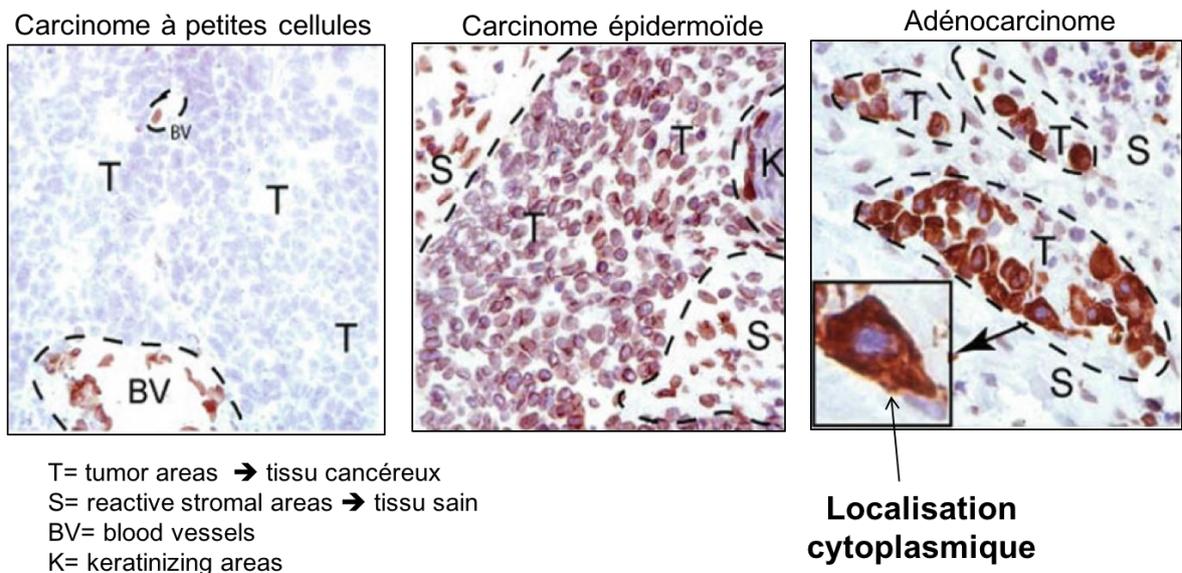


Figure 11. Perte d'expression des lamines A dans le carcinome à petites cellules comparativement au carcinome épidermoïde.

Localisation anormale cytoplasmique dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire.

D'après Broers et al. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2014.

Au vu de ces résultats observant une diminution d'expression des lamines de type A sans modification des lamines de type B, Machiels et collaborateurs (59) ont étudié leur expression dans trois lignées cellulaires d'adénocarcinome pulmonaire, en utilisant un anticorps monoclonal reconnaissant à la fois la lamine A et la lamine C (épitope localisé dans la région protéique commune), et un anticorps reconnaissant spécifiquement la lamine A, mais pas la lamine C. Dans une lignée cellulaire (GLC-A1), des agrégats de lamines A ont été observés au sein du nucléoplasme, alors que la *lamina* nucléaire présentait seulement un signal faible. De plus, dans cette lignée cellulaire, les quantités de protéines des lamines A et C, ainsi que leurs ARNm, étaient plus faibles que dans les autres lignées cellulaires. Par ailleurs, le rapport entre l'ARNm de la lamine A et celui de la lamine C était de 1/8 contre 1/1 dans les autres lignées cellulaires. Là encore, aucune variation d'expression des lamines de type B n'était observée.

En 2017, notre équipe (Kaspi E et collaborateurs) a analysé l'expression des lamines A, C et B1 sur des cellules d'adénocarcinome bronchique issues d'épanchements pleuraux métastatiques (60). Une forte diminution d'expression la lamine A sans modification de la lamine C a été observée dans un groupe de patients. Le rapport d'expression des lamines de type A [ratio = Lamin A / (Lamine A + Lamine C)] établi par Western Blot a permis de classer les patients selon l'expression de la lamine A. Ce rapport était jusque 10 fois plus faible pour

environ un tiers des patients qui étaient donc considérés comme présentant une faible expression de la lamine A (groupe « Low »). Concernant l'autre groupe de patients, l'expression de la lamine A a été considérée comme conservée (groupe « High ») (figure 12). Aucune variation d'expression des lamines B1 et C n'a été observée entre les deux groupes.

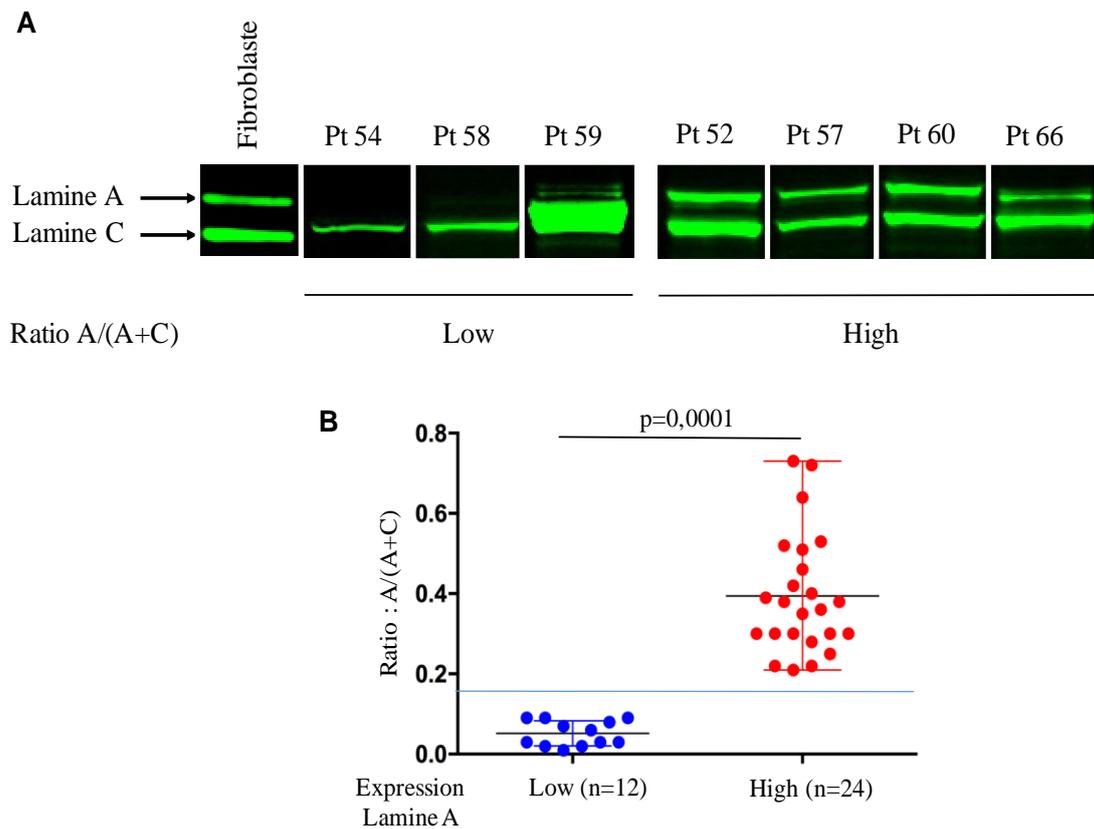


Figure 12. Expression en Western Blot des lamines A et C par les cellules d'adénocarcinome bronchique issues de liquides pleuraux.

A) Mise en évidence d'un groupe de patient présentant une diminution d'expression de la lamine A (Patients (Pt) 54, 58, 59).

B) Quantification de l'expression de la lamine A selon le Ratio A/(A+C) permettant de classer les patients en deux groupes selon leur niveau d'expression de la lamine A (Low : diminution d'expression, High : expression conservée).

D'après Kaspi E et al. PLoS ONE 2017.

Dans cette même étude, l'expression de la lamine A par cytométrie en flux était corrélée avec la perte de EMA (Epithelial Membran Antigen) / MUC1, un marqueur épithélial de malignité qui est impliqué dans la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) (61,62). De plus, contrairement à l'étude de Broers (41), aucune localisation cytoplasmique aberrante des lamines de type A n'a été observée. L'expression de la lamine A était inversement corrélée avec le nombre de sites métastatiques ; les patients présentant une faible expression de lamine A avaient en moyenne un plus grand nombre de sites métastatiques, et l'association de métastases pleurales, osseuses et pulmonaires était significativement plus fréquente chez ces patients. Enfin, ces patients avaient également un Performance Status plus élevé que ceux ayant une expression conservée de Lamine A (figure 13).

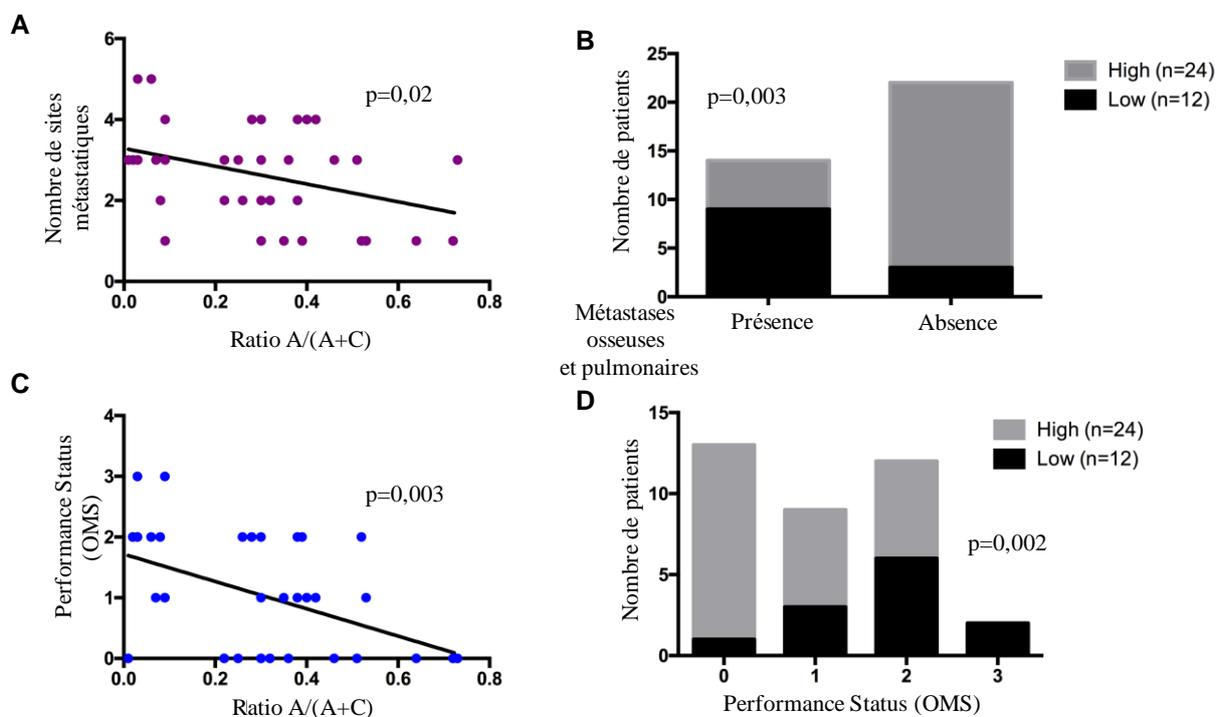


Figure 13. Corrélation entre l'expression de la lamine A avec le nombre de sites métastatiques et le Performance Status.

A) Le nombre de sites métastatiques est inversement corrélé à l'expression de la lamine A.

B) L'association de métastases osseuses et pulmonaires est plus fréquemment observée chez les patients perdant l'expression de la lamine A.

D'après Kaspi E et al. PLoS ONE 2017.

De plus, une faible expression de la lamine A (groupe Low) était associée à une survie globale significativement plus faible, avec une médiane de survie de 3 mois pour le groupe « Low » contre 11 mois pour le groupe « High » (données non publiées). Des expériences complémentaires de notre équipe qui ne sont pas encore publiées ont mis en évidence que la diminution de l'expression de la lamine A était corrélée à celle de l'E-Cadhérine. En effet, 90% des patients présentant une expression conservée en lamine A avaient une expression de l'E-Cadhérine détectable en Western Blot, contre seulement 20% pour les patients n'exprimant pas la lamine A. Nous avons ensuite observé sur un échantillon de 19 patients testés par cytométrie en flux, que les cellules cancéreuses exprimant la lamine A étaient majoritairement positives pour l'EMA et l'E-cadhérine [66% des cellules lamine A+ étaient EMA+ ou E-cadhérine+, ($p=0,0002$)], et inversement, les cellules négatives pour la lamine A perdaient l'expression de l'EMA et l'E-cadhérine [84 et 79% des cellules lamine A- étaient E-cadh- ou EMA-, respectivement, ($p<0,0001$)], confirmant ainsi les résultats obtenus en WB.

Nous avons donc proposé que la faible expression de la lamine A sans modification de la lamine C dans les cellules d'adénocarcinome bronchique issues d'épanchements pleuraux métastatiques représente un facteur pronostic péjoratif, potentiellement associé au processus métastatique. À notre connaissance, ce travail est le premier à étudier l'expression des lamines A, C et B1 en tant que biomarqueurs potentiels dans les cellules d'adénocarcinome bronchique issues d'épanchement pleuraux métastatiques. Néanmoins, les mécanismes moléculaires reliant une expression réduite de la lamine A à un potentiel métastatique accru dans l'adénocarcinome pulmonaire restent inconnus.

Ces données suggèrent donc un rôle préférentiel des lamines de type A dans le développement et la progression du CBP, notamment de la lamine A qui semble être un acteur principal contrairement à la lamine C.

2.3 Lien potentiel entre la perte d'expression des lamines de type A, la déformabilité nucléaire et le processus métastatique

Les facteurs responsables des différences d'expression des lamines et des conséquences associées au processus métastatique sont encore mal compris. Dans la *lamina*, les lamines interagissent indirectement avec d'autres protéines du cytosquelette, en particulier les microfilaments d'actine. Grâce à ces différentes interactions et connexions, les propriétés « tensives » de la *lamina* seraient transmises via le cytosquelette jusqu'à la membrane plasmique, conférant un lien final entre le noyau de la cellule et la matrice extracellulaire, via un mécanisme de transduction mécanique (63). Le noyau étant responsable des principales propriétés de résistance mécanique de la cellule, une diminution de sa rigidité serait à l'origine d'une perte des mécanismes de résistance de l'ensemble de la cellule (64).

Plusieurs publications ont souligné le rôle des lamines de type A dans la déformabilité et la rigidité du noyau, montrant qu'une diminution de l'expression des lamines de type A était associée à des changements nucléaires, tels qu'une augmentation de sa déformabilité et une diminution de ses capacités de résistance (65,66). Pajerowski et collaborateurs (67) ont observé une déformabilité nucléaire plus élevée dans les cellules souches embryonnaires qui n'expriment pas les lamines de type A, à l'inverse de cellules différenciées qui expriment ces protéines. Plus récemment, Davidson et collaborateurs (65) ont développé un nouveau dispositif par technique microfluidique, permettant de montrer que des fibroblastes, pour lesquels l'expression de la lamine A a été inhibée, présentaient une déformabilité nucléaire accrue par rapport à des fibroblastes de type sauvage. Lammerding a ensuite démontré que les fibroblastes embryonnaires de souris dépourvus à la fois des lamines A et C, seulement de la lamine A, ou seulement de la lamine B1, présentaient respectivement une rigidité nucléaire sévèrement réduite, légèrement réduite et normale, par rapport aux cellules de type sauvage (36). Ces conséquences de l'absence de lamines A et C sont également illustrées au niveau physiologique par la déformabilité importante des polynucléaires neutrophiles, cellules hématopoïétiques hautement différenciées ayant un noyau multilobé qui n'exprime pas les lamines de type A. Leur déformabilité nucléaire leur permet ainsi de migrer au travers de capillaires étroits (66).

Durant le processus d'invasion, les cellules cancéreuses produisent différents facteurs de croissance, des facteurs angiogéniques, des métalloprotéases matricielles, et doivent acquérir une mobilité et une déformabilité pour migrer au sein d'une matrice extracellulaire à travers d'espaces plus petits que la taille de leur noyau. Pour disséminer vers d'autres organes, les cellules doivent donc se déformer afin de migrer à travers de très petits espaces et rejoindre la

circulation sanguine et/ou lymphatique. Or, la déformabilité cellulaire dépend fortement de celle du noyau, qui est l'organelle le plus grand et le plus rigide. Comme décrit précédemment, cette déformabilité nucléaire est largement déterminée par l'expression des lamines de type A et leur perte d'expression confère aux cellules cancéreuses une déformabilité supérieure, ce qui pourrait faciliter la migration tumorale au travers des tissus et favoriserait donc le processus métastatique (68).

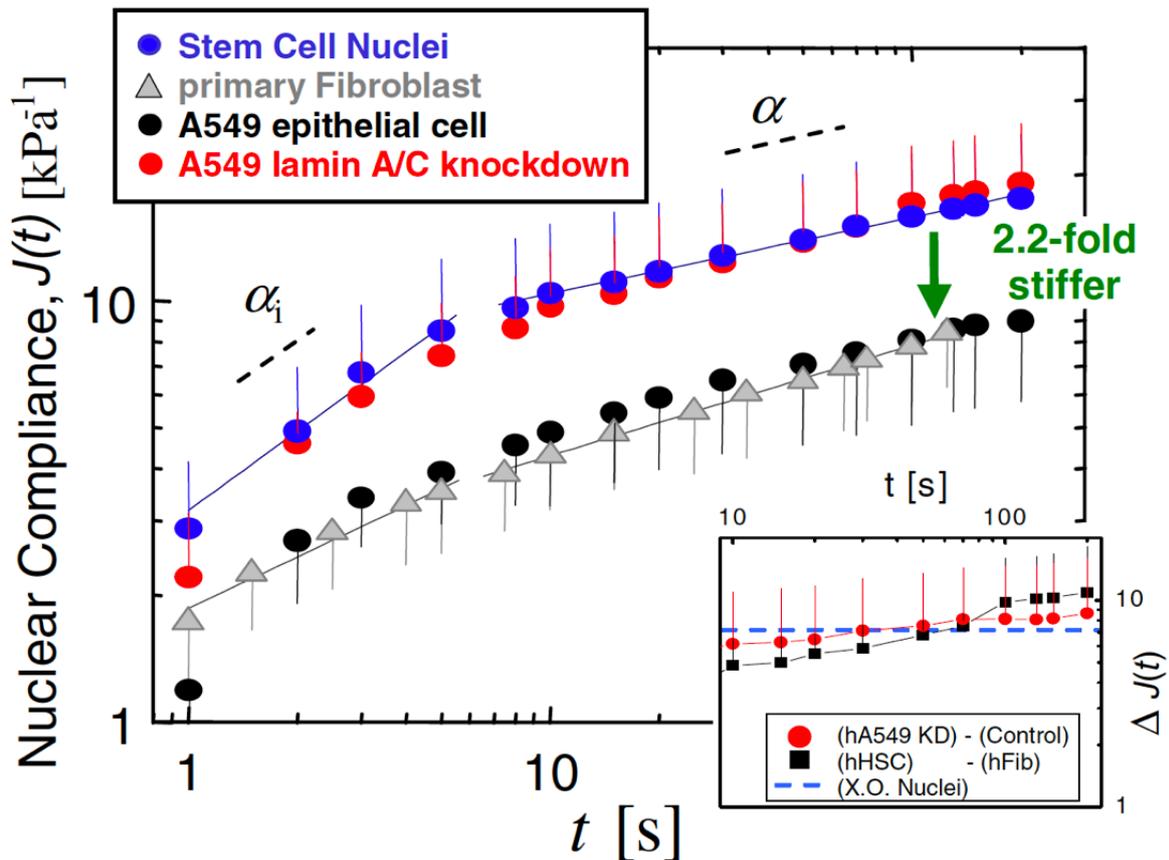


Figure 14. Compliance nucléaire de cellules souches, fibroblastes et cellules d'adénocarcinome bronchique (lignée A549) en fonction de l'expression des lamines de type A.

D'après Pajerowski et al. Proc Natl Acad Sci USA 2007.

Dans le CBP, des résultats cohérents ont été obtenus. Pajerowski (67) a démontré que la perte des lamines de type A dans une lignée cellulaire d'adénocarcinome bronchique (A549) augmentait leur déformabilité nucléaire par rapport aux cellules A549 exprimant ces lamines. De plus, le « knockdown » des lamines de type A dans les cellules A549 induisait une compliance et une déformabilité similaires à celles des cellules souches hématopoïétiques adultes (figure 14).

Une autre étude a confirmé le lien entre la déformabilité nucléaire et une faible expression des lamines A et C dans le CBP. En effet, Lu et collaborateurs. (69) ont exposé des cellules A549 à différentes concentrations d'extrait de thé vert, décrit pour favoriser l'adhérence et diminuer la mobilité cellulaire dans ce modèle cellulaire. L'exposition à l'extrait de thé vert augmentait de plus de 2 fois l'expression des lamines de type A et de leur l'ARNm, avec un effet dose-dépendant, responsable d'une diminution de la mobilité cellulaire.

Ces résultats démontrent que les lamines de type A sont des facteurs clés impliqués dans la déformabilité nucléaire, et que la perte isolée de lamine A ou associée à celle de la lamine C, augmente probablement le potentiel métastatique dans le CBP. À notre connaissance, une seule étude a fait le lien entre la réduction isolée de l'expression de la lamine A et l'augmentation du potentiel métastatique chez les patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire métastatique (60). Cependant, les lamines A et C sont codées par le même gène (*LMNA*) et leur synthèse résulte d'un épissage alternatif qui produit deux ARNm principaux, le transcrite de la prélamine A et le transcrite de la lamine C. La diminution isolée de l'expression de la lamine A pourrait donc être la conséquence d'une régulation via des facteurs d'épissage ou par des microARN (miARN) au niveau post-transcriptionnel.

3. Mécanismes potentiels de régulation des lamines de type A dans le cancer broncho-pulmonaire impliquant miR-9

3.1. MicroARNs

Les microARNs (également appelés miARNs ou miRs) sont une classe d'ARNs non-codants décrits pour la première fois en 1993 chez *C. elegans* (70). Ils sont depuis reconnus comme étant des acteurs majeurs de la régulation de l'expression génique. Ce sont des petits ARNs de 19 à 22 nucléotides qui ciblent les ARNm en se fixant généralement sur leur région 3'-UTR, entraînant leur dégradation ou l'inhibition de la synthèse protéique. La séquence codant pour un miARN peut être localisée dans les introns ou les exons d'autres gènes, leur transcription étant alors sous la dépendance du promoteur de ces gènes. Les gènes codant pour les miARNs peuvent aussi être localisés dans des régions intergéniques sous la dépendance de promoteurs spécifiques. Lors de la synthèse des miARNs, un transcrite primaire composé de plus de 1kb, appelé « pri-miARN », est initialement produit par transcription utilisant l'ARN polymérase II. Le pri-miARN est ensuite clivé par l'enzyme RNase III Drosha(71) en un plus

petit précurseur appelé « pré-miARN », contenant 70 nucléotides organisés en une structure de type épingle à cheveu. Après son exportation dans le cytoplasme au travers des pores nucléaires, le pré-miARN subit une dernière étape de clivage par l'endonucléase Dicer (72), aboutissant à la production d'un miARN double brin de 18-25 nucléotides. Un brin est éliminé dans le complexe RISC (RNA-Induced Silencing Complex). Le second brin, considéré comme le miARN mature, est alors capable de cibler directement les ARN messagers (ARNm) le plus fréquemment par hybridation de sa région « seed », définie par les nucléotides 2 à 7 dans la région 5' des miARN, sur la région 3'UTR (région de transcription non traduite) de l'ARNm cible par complémentarité. Cette interaction conduit à l'inhibition de sa traduction de l'ARNm cible ou plus rarement à sa dégradation, en fonction d'une hybridation partielle ou parfaite, respectivement (73). Un miARN peut se lier à des centaines d'ARNm cibles et inversement, des miARN différents, partageant la même séquence « seed » ou presque identiques, peuvent cibler le même ARNm (74,75). De plus, les miARN matures peuvent également être réimportés dans le noyau, où ils reconnaissent les promoteurs de gènes cibles, et régulent ainsi leur transcription (76).

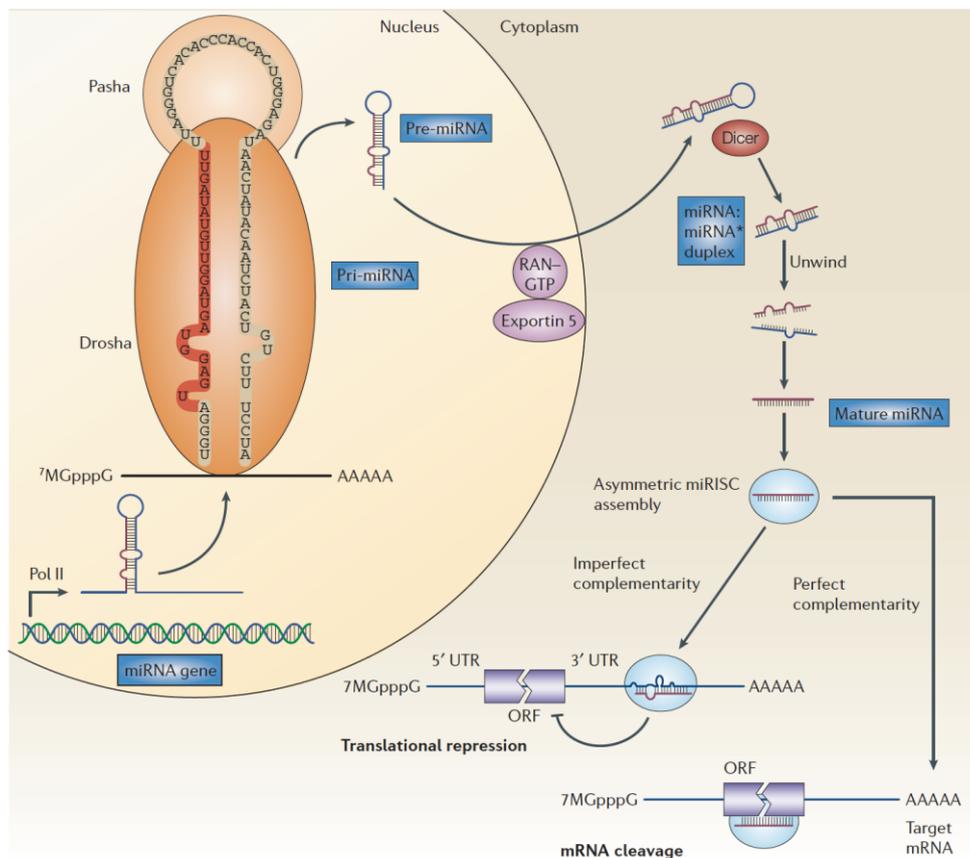


Figure 15. Synthèse d'un miARN : du pri-miARN au miARN mature capable de dégrader ou d'inhiber la traduction de l'ARN messager cible. D'après Kerscher at al. Nature reviews. Cancer 2006.

3.2. MicroARN et cancer broncho-pulmonaire

En cancérologie, de nombreux miARNs contribuent au développement et à la progression tumorale, en contrôlant par exemple la croissance cellulaire, la différenciation tissulaire et l'apoptose. Ces miARNs peuvent fonctionner soit comme des suppresseurs de tumeurs, soit comme des oncogènes, et appartiennent à la famille des « oncomiRs » (77). Ils sont également connus pour réprimer les principaux gènes liés au cancer et pourraient être considérés comme des outils utiles pour le diagnostic et le pronostic de certains cancers. Enfin, certains d'entre eux sont même considérés comme de nouvelles cibles thérapeutiques conduisant au développement d'études précliniques (78,79). Le tout premier essai de phase I évaluant l'administration intraveineuse d'un miARN (miR-34a) a mis en évidence un profil de toxicité acceptable chez 54 patients atteints d'une tumeur solide métastatique, associé à une activité anti-tumorale significative chez certains patients (78).

Dans le CBP, plusieurs études descriptives ont analysé le profil d'expression de miARNs par la tumeur, en comparaison avec le tissu adjacent normal. Pour certains d'entre eux, un lien entre la dérégulation d'expression de miARN et des voies de signalisation a été établi, en utilisant des approches *in silico* (80–82). De plus, les principaux miARNs impliqués dans le CBP ont été récemment résumés par Uddin et collaborateurs. (83).

Tableau 3. Principaux miARNs impliqués dans le CBP.

Daprès Uddin et al. J Cell Physiol 2018.

mi-ARNs	Fonctions	Références
	Surexpression dans le CBNPC, favorisée par l'activation des voies de signalisation EGFR et RAS.	
miR-21	Impliqué dans la carcinogénèse des patients non-fumeurs, avec activation / amplification EGFR et KRAS. en ciblant des régulateurs négatifs des voies de signalisation RAS/MEK/ERK (SPRY1, SPRY2, BTG2 et PDCD4).	Hatley et al. (2010)
miR-128b	Suppresseur de tumeur dont l'expression est régulée à la baisse dans le CBNPC et qui cible directement l'EGFR.	Weiss et al. (2008)
miR-31	Régulation à la hausse dans des tumeurs primitives de carcinome épidermoïde (modèle murin) comparativement au tissu sain adjacent et. Il agit comme un oncomiR en inhibant LATS2 et PPP2R2 qui sont des suppresseurs de tumeurs et en favorisant la division cellulaire.	Gao et al. (2011) Liu et al. (2010)
miR-101	Régulation à la baisse dans le CBNPC ce qui augmente l'expression de sa cible MCL-1 et favorise la prolifération tumorale via une inhibition de l'apoptose. est associée à un nombre de métastases ganglionnaires plus élevé et une survie globale plus courte.	Luo et al. (2012)
miR-221 et 222	Régulation à la hausse dans le CBNPC ciblant PTEN et TIMP3 qui sont des suppresseurs de tumeurs. miR-221 et miR-222 induisent une résistance au TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) et favorisent la migration cellulaire en stimulant la voie de signation AKT et des métallopeptidases.	Garofalo et al. (2009)
miR-191	Il cible TIMP3 et favorise la transition-épithélio mésenchymateuse (EMT) dans le carcinome hépatocellulaire.	He et al. (2011)
miR-200	La famille des miR-200 (miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c et miR-429) inhibe l'EMT et est associée à un nombre de métastases plus faible en ciblant des régulateurs de la transcription de l'E-Cadhérine comme les protéines ZEB. Dans le CBP, plusieurs études ont mis en évidence des résultats contradictoires quant à leur régulation à la hausse ou à la baisse.	Miko et al. (2009)
miR-140	Régulation à la hausse dans des lignées cellulaires de CBPNC et de CPC où il inhibe l'expression de l'E-Cadhérine.	Du et al. (2010)

Deux publications récentes (70,71) ont identifié un profil d'expression de miARNs dans lequel les cinq membres de la famille miR-200 (miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-429) étaient régulés à la hausse ou à la baisse dans le CBP, et plus particulièrement dans l'adénocarcinome bronchique. La famille miR-200 joue un rôle majeur en inhibant le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), caractérisée par l'acquisition de marqueurs mésenchymateux (N-Cadhérine, Vimentine...) et la perte de marqueurs de différenciation épithéliale, comme l'E-cadhérine (74,75). L'EMT augmente la mobilité et l'invasion cellulaires, et est également associée à un nombre de métastases plus important et un mauvais pronostic (75-78). Ainsi, les miR-200 a / b / c sont considérés comme des suppresseurs de tumeur en réprimant la traduction de l'ARNm des facteurs de régulation de la transcription ZEB1 et ZEB2, qui ont pour fonction d'inhiber l'expression de l'E-cadhérine (79). Tian et collaborateurs. (71) ont décrit une surexpression de ces miARNs dans des tumeurs primitives d'adénocarcinome broncho-pulmonaire. Néanmoins, cette étude s'est concentrée sur des patients présentant un cancer localisé, sans aucun lien avec le potentiel métastatique. Concernant miR-429, sa surexpression dans des lignées cellulaires d'adénocarcinome broncho-pulmonaire était associée à une prolifération cellulaire et un nombre de métastases plus important (80).

De plus, des microARNs circulants issus de biopsies liquides ont été proposés comme outils diagnostiques et / ou pronostiques dans le CBP (81). Parmi eux, des taux sériques élevés de miR-141, miR-200b et miR-429 ont été proposés comme biomarqueurs potentiels permettant un diagnostic précoce de CBP (82,83), même si leur surexpression sanguine pourrait ne pas être « poumon-spécifique », étant également rapportée dans d'autres cancers.

3.3. miR-9 et cancer broncho-pulmonaire

Le miR-9-5p mature (miR-9) est codé par trois gènes, miR-9-1, miR-9-2 et miR-9-3 respectivement localisés sur les chromosomes 1, 5 et 15. miR-9 est impliqué dans la carcinogénèse et le processus métastatique, soit comme oncogène, soit comme suppresseur de tumeur selon les types de cancer (84,85).

Sromek et collaborateurs (86) ont proposé l'expression plasmatique élevée de miR-9 comme biomarqueur potentiel dans le CBNPC. Dans cette étude, des échantillons de plasma ont été prélevés chez des donneurs sains et chez des patients atteints de CBNPC localisé avant chirurgie d'exérèse, à 1 mois et à 1 an post-chirurgie. Après la résection de la tumeur, les

niveaux de miR-9 avait significativement diminué en dessous du niveau normal. Ainsi, le niveau plasmatique de miR-9 pourrait refléter la présence de CBNPC et la réponse systémique après l'exérèse tumorale.

Dans des lignées cellulaires de CBNPC, plusieurs études ont mis en évidence une surexpression de miR-9 en utilisant des techniques de microarray miRNA, de RT-qPCR et des analyses bioinformatiques (87–90). Dans des tumeurs primitives de CBNPC, l'expression de miR-9 a été décrite comme plus élevée que dans les tissus normaux adjacents (91). Les taux d'expression de miR-9 étaient proportionnellement associés à la taille de la tumeur primitive, au nombre de métastases ganglionnaires et au stade TNM (95). En outre, un niveau élevé d'expression de miR-9 était significativement associé à des survies sans progression et globales plus courtes.

L'expression de ce miR semble également influencer l'efficacité des thérapeutiques oncologiques. En effet, une faible expression de miR-9 est associée à une sensibilité accrue à l'étoposide et au topotécan dans des lignées cellulaires de CBPC (92), alors que sa surexpression entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la croissance tumorale de l'erlotinib dans des lignées cellulaires d'adénocarcinome bronchique (93). De plus, l'erlotinib diminue l'expression de miR-9 de façon dose-dépendante. Le mécanisme suggéré est une activation de la méthylation de l'ADN due à l'erlotinib, conduisant à l'inhibition de la transcription de miR-9-1. La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique survenant au niveau des îlots CpG dans le promoteur des gènes, responsable d'une inhibition transcriptionnelle. Dans des échantillons de tumeurs de CBNPC réséquées, la méthylation des gènes miR-9 est fréquemment observée (94). Cependant, des résultats contradictoires ont été décrits concernant le rôle pronostique de la méthylation des gènes miR-9 associée à l'inhibition de miR-9 dans le CBNPC (95). La méthylation de miR-9-3 a été associée à une survie globale plus courte, dans le carcinome épidermoïde broncho-pulmonaire (89), alors que les gènes miR-9 méthylés ont été proposés comme biomarqueurs pronostiques favorables dans le CBNPC.

De plus, plusieurs études ont montré que miR-9 inhibait directement la synthèse de l'E-Cadhérine dans le cancer (carcinome) du sein (96,97), de la prostate (98), de l'œsophage (99), de l'ovaire (100), du foie (carcinome hépatocellulaire) (101) et du poumon (102). miR-9 cible CDH1, l'ARNm de l'E-Cadhérine et inhibe son expression, conduisant à une activation de la voie de signalisation de la β -caténine, et à une augmentation de la mobilité cellulaire et de l'invasion tumorale via l'activation de gènes pro-métastatiques. L'E-cadhérine est une

glycoprotéine transmembranaire calcium-dépendante, qui joue un rôle primordial dans le maintien de la polarité et les jonctions entre cellules épithéliales. En cancérologie, une diminution d'expression de l'E-cadhérine favorise le processus métastatique en permettant la dissociation des cellules carcinomateuses. Une corrélation négative entre la perte d'expression de l'E-cadhérine par les cellules cancéreuses et la sévérité de la maladie sous-jacente a également été décrite (103–106). Ces conséquences de la perte d'expression de l'E-cadhérine ont été démontrées dans différents modèles, *in vivo* et *in vitro* (107–110). Dans le CBNPC, la perte d'expression de l'E-Cadhérine dans les tissus tumoraux est associée à une survie globale plus courte (111,112) et à un nombre de métastases ganglionnaires plus important. De plus, dans un modèle animal d'adénocarcinome bronchique chez des souris dont l'expression de l'E-cadhérine a été inhibée, une progression accélérée du cancer et une diminution de la survie ont été observées, associées à un nombre plus important de sites métastatiques et *in vitro*, à une migration élevée des cellules d'adénocarcinome dérivées de ce modèle (113).

miR-9 est également connu pour réguler négativement l'expression de MALAT-1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1) (114). Il inhibe son expression en se fixant directement sur deux sites de liaison dans la séquence MALAT-1, conduisant à une dégradation de MALAT-1 dans le noyau. MALAT-1 est un ARN nucléaire non-codant de 7 kb, surexprimé dans l'adénocarcinome bronchique et autres CBPNC(115–118). Il est associé à un nombre plus important de métastases dans le CBNPC et est reconnu comme un marqueur de mauvais pronostic concernant la survie dans l'adénocarcinome pulmonaire (115). En effet, MALAT-1 cible les gènes associés à la croissance tumorale et la migration cellulaire (116,119). Il favoriserait également l'apparition de métastases cérébrales par induction du phénomène d'EMT (117). De plus, toutes ces études concernant les expressions de miR-9 et MALAT-1 ont été réalisées sur diverses lignées cellulaires cancéreuses ou tumeurs primitives obtenues chez des patients atteints d'un CBNPC de stade I-III. Aucune étude n'a été réalisée sur des cellules métastatiques provenant de patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire de stade IV. De plus, MALAT-1 peut être utilisé comme biomarqueur sérique, son expression sanguine étant augmentée chez des patients atteints d'un CBNPC comparativement à des patients sains (118).

3.4. miR-9 et lamines de type A

Deux publications ont montré que miR-9 est fortement exprimé de manière physiologique dans les cellules nerveuses humaines, dans lesquelles il inhibe spécifiquement l'expression de la lamine A, mais pas de la lamine C, en ciblant directement l'ARNm de la prélamine A (120,121). Chez les patients atteints de Progeria, ce mécanisme prévient l'expression de la progérine (prélamine A farnésylée anormale) dans le tissu neural. Ce phénomène explique le développement cognitif normal de ces patients, alors que la plupart des autres organes, dans lesquels miR-9 est faiblement ou non exprimé, sont affectés par l'accumulation de progérine.

De plus, comme décrit ci-dessus, miR-9 est connu pour réguler l'expression MALAT-1, qui est également impliqué dans la régulation de plusieurs facteurs d'épissage, tels que les facteurs d'épissage SRSF (serine-arginine (SR)- rich Splicing Factors) 1, 2 et 3 (122). SRSF1, comme SRSF6, contrôle l'épissage alternatif du pré-ARNm de *LMNA*, conduisant à la production de lamine A et de progérine dans les cellules HGPS et pendant le vieillissement physiologique dans une moindre mesure (123). MALAT-1 interagit avec SRSF1 et module son expression dans des modèles *in vitro* en contrôlant le rapport entre les pools phosphorylés et déphosphorylés de SRSF1 (124). De plus, SRSF1 et SRSF6 ont été proposés comme proto-oncogènes, étant surexprimés dans de nombreux cancers (125,126). Dans l'adénocarcinome bronchique, la surexpression de SRSF1 est associée à la présence de métastases, de résistance à la chimiothérapie conduisant à un phénotype plus agressif. De plus, sa surexpression dans des lignées cellulaires d'adénocarcinome bronchique humain favorise l'EMT, caractérisée par la perte de marqueurs épithéliaux comme l'E-Cadhérine et l'acquisition de marqueurs mésenchymateux, tels que la vimentine, la fibronectine et la N-cadhérine (127).

Au vu de toutes ces données, l'oncomiR miR-9 semble être un acteur central dans la carcinogénèse et le processus métastatique du CBNPC. En effet, grâce à sa régulation directe sur la lamine A, l'E-cadhérine et MALAT-1, il pourrait agir à différents niveaux pour augmenter le potentiel métastatique (figure 16). miR-9 est donc proposé comme un biomarqueur associé à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CBNPC, et corrélé à des caractéristiques cliniques défavorables et à une survie plus courte.

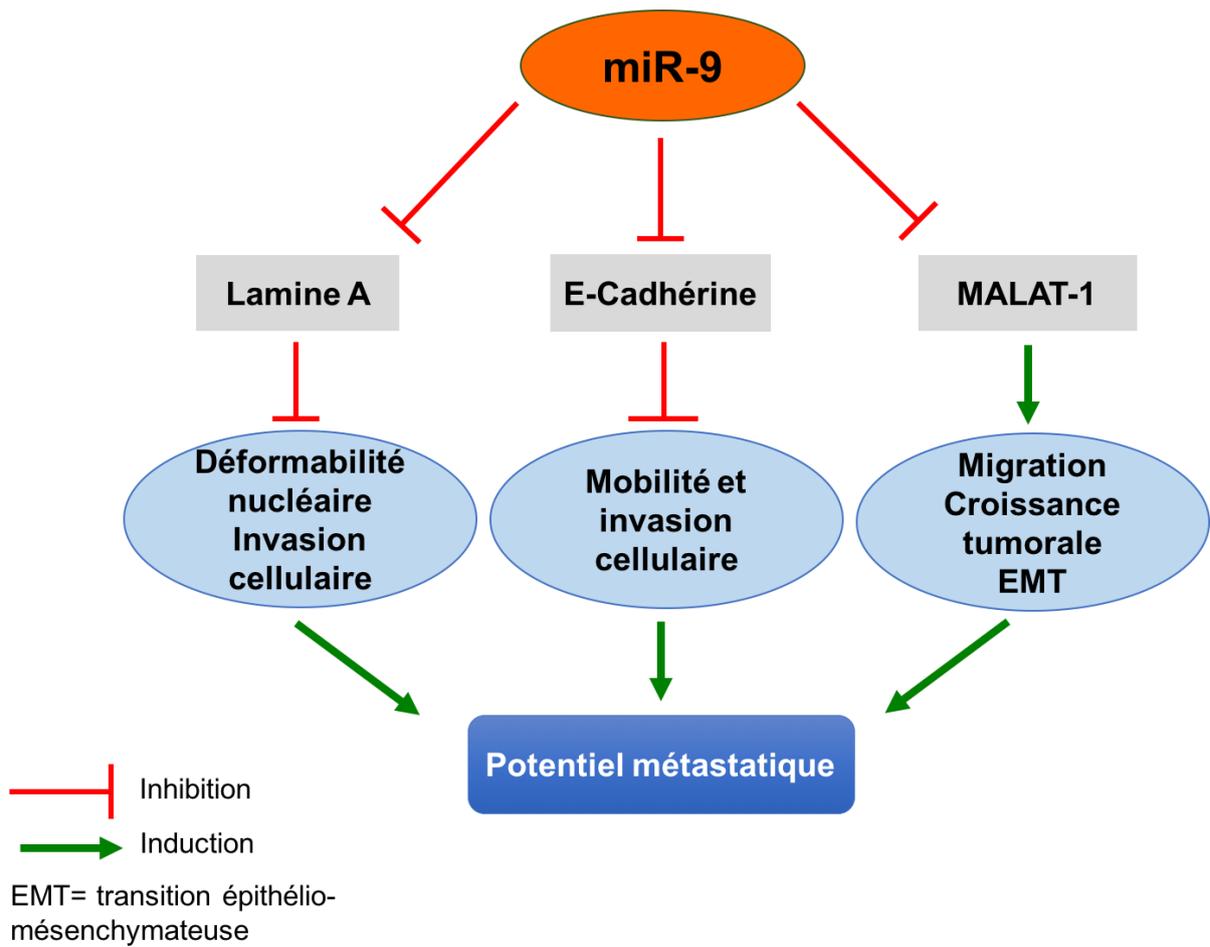


Figure 16. miR9 : Acteur central potentiel dans le processus métastatique du CBNPC.

D'après Guinde J et al. Cells 2018.

4. Conclusions et perspectives

Des travaux préliminaires ont mis en évidence que les taux de lamines de type A étaient considérablement réduits dans le CBPC par rapport au CBNPC. Dans les cellules d'adénocarcinome bronchique, une localisation cytoplasmique aberrante des lamines de type A ou une expression réduite, avec une diminution plus importante de l'expression de la lamine A par rapport à la lamine C, ont été décrites. Cependant, la plupart des données publiées résulte d'études anciennes, descriptives, qui n'ont pas établi de lien avec le pronostic de la maladie sous-jacente. Un travail récent de notre équipe a permis d'observer une réduction de l'expression de la lamine A, mais pas de la lamine C, dans les cellules métastatiques d'adénocarcinome bronchique issues d'épanchements pleuraux métastatiques. Cette réduction isolée de la lamine A était associée à un nombre plus élevé de sites métastatiques et à un score de Performance Status plus important. Ce profil d'expression des lamines de type A était également corrélé avec le potentiel métastatique et un mauvais pronostic dans d'autres types de cancer, tels que le cancer de l'ovaire et de la prostate. Ainsi, la perte de l'expression des lamines de type A, combinée à la déformabilité accrue de ces cellules cancéreuses pourrait leur conférer un potentiel métastatique plus élevé.

miR-9 pourrait être un bon candidat pour expliquer la réduction de l'expression de la lamine A dans les cellules d'adénocarcinome bronchique. Nous émettons l'hypothèse qu'une surexpression de miR-9 dans les cellules cancéreuses pourrait inhiber l'expression de la lamine A sans affecter celle de la lamine C, ce qui entraînerait une augmentation de la déformabilité nucléaire. En parallèle, miR-9 diminuerait l'expression de l'E-Cadhérine, favorisant l'EMT et permettant la dissociation des cellules carcinomateuses, augmentant le potentiel métastatique. Ces hypothèses positionnent miR-9 au centre de la régulation du processus métastatique en augmentant la déformabilité nucléaire, l'invasion cellulaire, la mobilité et la migration liées à l'EMT, en ciblant directement les ARNm de la lamine A et de l'E-Cadherine, ainsi que MALAT-1. De plus, comme l'EMT est également associée à la résistance à la chimiothérapie (128,129), la réduction de l'expression de la lamine A régulée par miR-9, pourrait représenter un facteur prédictif de l'efficacité thérapeutique.

De futurs travaux sur des cellules métastatiques ainsi que sur des tissus tumoraux primitifs d'adénocarcinome broncho-pulmonaire permettraient d'approfondir le lien entre miR-9, la lamine A, l'E-cadhérine et l'expression de MALAT-1. Ils pourraient nous aider à mieux comprendre les mécanismes expliquant le potentiel métastatique, et proposer de nouveaux outils pronostiques pour les patients atteints d'adénocarcinome bronchique métastatique. Ces travaux pourraient peut-être également ouvrir la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques alternatives dans cette maladie au pronostic péjoratif.

Références bibliographiques

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* févr 2014;64(1):9- 29.
2. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2 avr 2016;387(10026):1415- 26.
3. Froudarakis ME, Plojoux J, Kaspi E, Anevlavis S, Laroumagne S, Karpathiou G, et al. Positive pleural cytology is an indicator for visceral pleural invasion in metastatic pleural effusions. *Clin Respir J.* 28 févr 2017;
4. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee YCG. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology.* août 2014;19(6):809- 22.
5. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* août 2010;65 Suppl 2:ii32-40.
6. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, Civit C, Light RW, Salud A. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *Respirology.* mai 2015;20(4):654- 9.
7. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax.* déc 2014;69(12):1098- 104.
8. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* juill 2018;52(1).
9. Davies HE, Lee YCG. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med.* juill 2013;19(4):374- 9.
10. Porcel JM, Lui MM-S, Lerner AD, Davies HE, Feller-Kopman D, Lee YCG. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(4):273- 84.
11. Myers R, Michaud G. Tunneled pleural catheters: an update for 2013. *Clin Chest Med.* mars 2013;34(1):73- 80.
12. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 mai 2016;(5):CD010529.
13. Bielsa S, Hernández P, Rodriguez-Panadero F, Taberner T, Salud A, Porcel JM. Tumor type influences the effectiveness of pleurodesis in malignant effusions. *Lung.* avr 2011;189(2):151 - 5.
14. Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration.* 2012;83(2):91- 8.
15. Mummadi S, Kumbam A, Hahn PY. Malignant pleural effusions and the role of talc poudrage and talc slurry: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2014;3:254.
16. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* mars 2005;127(3):909- 15.

17. Bhatnagar R, Laskawiec-Szkonter M, Piotrowska HEG, Kahan BC, Hooper CE, Davies HE, et al. Evaluating the efficacy of thoracoscopy and talc poudrage versus pleurodesis using talc slurry (TAPPS trial): protocol of an open-label randomised controlled trial. *BMJ Open*. 26 nov 2014;4(11):e007045.
18. Warren WH, Kim AW, Liptay MJ. Identification of clinical factors predicting Pleurx catheter removal in patients treated for malignant pleural effusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. janv 2008;33(1):89- 94.
19. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest*. févr 2006;129(2):362- 8.
20. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 13 juin 2012;307(22):2383- 9.
21. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 21 2017;318(19):1903- 12.
22. Machiels BM, Zorenc AH, Endert JM, Kuijpers HJ, van Eys GJ, Ramaekers FC, et al. An alternative splicing product of the lamin A/C gene lacks exon 10. *J Biol Chem*. 19 avr 1996;271(16):9249- 53.
23. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem*. 5 août 1993;268(22):16321- 6.
24. Dechat T, Pflieger K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev*. 1 avr 2008;22(7):832- 53.
25. Cau P, Navarro C, Harhour K, Roll P, Sigaudy S, Kaspi E, et al. Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective. *Semin Cell Dev Biol*. mai 2014;29:125- 47.
26. Broers JLV, Ramaekers FCS, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol Rev*. juill 2006;86(3):967- 1008.
27. Frangioni JV, Neel BG. Use of a general purpose mammalian expression vector for studying intracellular protein targeting: identification of critical residues in the nuclear lamin A/C nuclear localization signal. *J Cell Sci*. juin 1993;105 (Pt 2):481 - 8.
28. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol*. 1998;122(1- 2):42- 66.
29. Gerace L, Burke B. Functional organization of the nuclear envelope. *Annu Rev Cell Biol*. 1988;4:335- 74.
30. Krohne G, Benavente R. The nuclear lamins. A multigene family of proteins in evolution and differentiation. *Exp Cell Res*. janv 1986;162(1):1 - 10.
31. Nigg EA. Assembly and cell cycle dynamics of the nuclear lamina. *Semin Cell Biol*. août 1992;3(4):245- 53.
32. Irianto J, Pfeifer CR, Ivanovska IL, Swift J, Discher DE. Nuclear lamins in cancer. *Cell Mol Bioeng*. juin 2016;9(2):258- 67.

33. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, Harada T, Dingal PCDP, Pinter J, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science*. 30 août 2013;341(6149):1240104.
34. Butin-Israeli V, Adam SA, Goldman AE, Goldman RD. Nuclear lamin functions and disease. *Trends Genet*. sept 2012;28(9):464- 71.
35. Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, Kozlov S, Sullivan T, Kamm RD, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest*. févr 2004;113(3):370- 8.
36. Lammerding J, Fong LG, Ji JY, Reue K, Stewart CL, Young SG, et al. Lamins A and C but not lamin B1 regulate nuclear mechanics. *J Biol Chem*. 1 sept 2006;281(35):25768- 80.
37. Ungricht R, Kutay U. Mechanisms and functions of nuclear envelope remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. avr 2017;18(4):229- 45.
38. Redwood AB, Perkins SM, Vanderwaal RP, Feng Z, Biehl KJ, Gonzalez-Suarez I, et al. A dual role for A-type lamins in DNA double-strand break repair. *Cell Cycle*. 1 août 2011;10(15):2549- 60.
39. Butin-Israeli V, Adam SA, Goldman RD. Regulation of nucleotide excision repair by nuclear lamin b1. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69169.
40. Mahen R, Hattori H, Lee M, Sharma P, Jeyasekharan AD, Venkitaraman AR. A-type lamins maintain the positional stability of DNA damage repair foci in mammalian nuclei. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61893.
41. Broers JLV, Ramaekers FCS. The role of the nuclear lamina in cancer and apoptosis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;773:27- 48.
42. Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. oct 2017;18(10):595- 609.
43. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*. 27 juin 2003;300(5628):2055.
44. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 15 mai 2003;423(6937):293- 8.
45. Harhour K, Frankel D, Bartoli C, Roll P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Nucleus*. 1 janv 2018;9(1):246- 57.
46. Fernandez P, Scaffidi P, Markert E, Lee J-H, Rane S, Misteli T. Transformation resistance in a premature aging disorder identifies a tumor-protective function of BRD4. *Cell Rep*. 9 oct 2014;9(1):248- 60.
47. Capo-chichi CD, Cai KQ, Smedberg J, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu X-X. Loss of A-type lamin expression compromises nuclear envelope integrity in breast cancer. *Chin J Cancer*. juin 2011;30(6):415- 25.
48. Zink D, Fischer AH, Nickerson JA. Nuclear structure in cancer cells. *Nat Rev Cancer*. sept 2004;4(9):677- 87.
49. Sakthivel KM, Sehgal P. A Novel Role of Lamins from Genetic Disease to Cancer Biomarkers. *Oncol Rev*. 10 oct 2016;10(2):309.

50. Belt EJT, Fijneman RJA, van den Berg EG, Bril H, Delis-van Diemen PM, Tijssen M, et al. Loss of lamin A/C expression in stage II and III colon cancer is associated with disease recurrence. *Eur J Cancer*. août 2011;47(12):1837- 45.
51. Gong G, Chen P, Li L, Tan H, Zhou J, Zhou Y, et al. Loss of lamin A but not lamin C expression in epithelial ovarian cancer cells is associated with metastasis and poor prognosis. *Pathol Res Pract*. févr 2015;211(2):175- 82.
52. Matsumoto A, Hieda M, Yokoyama Y, Nishioka Y, Yoshidome K, Tsujimoto M, et al. Global loss of a nuclear lamina component, lamin A/C, and LINC complex components SUN1, SUN2, and nesprin-2 in breast cancer. *Cancer Med*. oct 2015;4(10):1547- 57.
53. Saarinen I, Mirtti T, Seikkula H, Boström PJ, Taimen P. Differential Predictive Roles of A- and B-Type Nuclear Lamins in Prostate Cancer Progression. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140671.
54. Kong L, Schäfer G, Bu H, Zhang Y, Zhang Y, Klocker H. Lamin A/C protein is overexpressed in tissue-invasive prostate cancer and promotes prostate cancer cell growth, migration and invasion through the PI3K/AKT/PTEN pathway. *Carcinogenesis*. avr 2012;33(4):751 - 9.
55. Cicchillitti L, Corrado G, Carosi M, Dabrowska ME, Loria R, Falcioni R, et al. Prognostic role of NF-YA splicing isoforms and Lamin A status in low grade endometrial cancer. *Oncotarget*. 31 janv 2017;8(5):7935- 45.
56. Broers JL, Machiels BM, Kuijpers HJ, Smedts F, van den Kieboom R, Raymond Y, et al. A- and B-type lamins are differentially expressed in normal human tissues. *Histochem Cell Biol*. juin 1997;107(6):505- 17.
57. Kaufmann SH, Mabry M, Jasti R, Shaper JH. Differential expression of nuclear envelope lamins A and C in human lung cancer cell lines. *Cancer Res*. 15 janv 1991;51(2):581 - 6.
58. Broers JL, Raymond Y, Rot MK, Kuijpers H, Wagenaar SS, Ramaekers FC. Nuclear A-type lamins are differentially expressed in human lung cancer subtypes. *Am J Pathol*. juill 1993;143(1):211- 20.
59. Machiels BM, Broers JL, Raymond Y, de Ley L, Kuijpers HJ, Caberg NE, et al. Abnormal A-type lamin organization in a human lung carcinoma cell line. *Eur J Cell Biol*. août 1995;67(4):328- 35.
60. Kaspi E, Frankel D, Guinde J, Perrin S, Laroumagne S, Robaglia-Schlupp A, et al. Low lamin A expression in lung adenocarcinoma cells from pleural effusions is a pejorative factor associated with high number of metastatic sites and poor Performance status. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0183136.
61. Liao G, Wang M, Ou Y, Zhao Y. IGF-1-induced epithelial-mesenchymal transition in MCF-7 cells is mediated by MUC1. *Cell Signal*. oct 2014;26(10):2131 - 7.
62. Nath S, Mukherjee P. Muc1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol Med*. juin 2014;20(6):332- 42.
63. Hutchison CJ, Worman HJ. A-type lamins: guardians of the soma? *Nat Cell Biol*. nov 2004;6(11):1062- 7.
64. Guilak F, Tedrow JR, Burgkart R. Viscoelastic properties of the cell nucleus. *Biochem Biophys Res Commun*. 24 mars 2000;269(3):781 - 6.
65. Davidson PM, Sliz J, Isermann P, Denais C, Lammerding J. Design of a microfluidic device to quantify dynamic intra-nuclear deformation during cell migration through confining environments. *Integr Biol (Camb)*. déc 2015;7(12):1534- 46.

66. Yabuki M, Miyake T, Doi Y, Fujiwara T, Hamazaki K, Yoshioka T, et al. Role of nuclear lamins in nuclear segmentation of human neutrophils. *Physiol Chem Phys Med NMR*. 1999;31(2):77- 84.
67. Pajeroski JD, Dahl KN, Zhong FL, Sammak PJ, Discher DE. Physical plasticity of the nucleus in stem cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2 oct 2007;104(40):15619- 24.
68. Denais C, Lammerding J. Nuclear mechanics in cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;773:435- 70.
69. Lu Q-Y, Yang Y, Jin YS, Zhang Z-F, Heber D, Li FP, et al. Effects of green tea extract on lung cancer A549 cells: proteomic identification of proteins associated with cell migration. *Proteomics*. févr 2009;9(3):757- 67.
70. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 3 déc 1993;75(5):843- 54.
71. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Droscha initiates microRNA processing. *Nature*. 25 sept 2003;425(6956):415- 9.
72. Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA. *Science*. 3 août 2001;293(5531):834- 8.
73. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet*. juill 2015;16(7):421- 33.
74. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 17 févr 2005;433(7027):769- 73.
75. Krek A, Grün D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, et al. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet*. mai 2005;37(5):495- 500.
76. Place RF, Li L-C, Pookot D, Noonan EJ, Dahiya R. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*. 5 févr 2008;105(5):1608- 13.
77. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer*. avr 2006;6(4):259- 69.
78. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang Y-K, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2017;35(2):180- 8.
79. Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer. *Biochem J*. 14 déc 2017;474(24):4219- 51.
80. Wilk G, Braun R. Integrative analysis reveals disrupted pathways regulated by microRNAs in cancer. *Nucleic Acids Res*. 16 févr 2018;46(3):1089- 101.
81. Tian Z, Wen S, Zhang Y, Shi X, Zhu Y, Xu Y, et al. Identification of dysregulated long non-coding RNAs/microRNAs/mRNAs in TNM I stage lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 1 août 2017;8(31):51703- 18.
82. Hsu Y-L, Hung J-Y, Lee Y-L, Chen F-W, Chang K-F, Chang W-A, et al. Identification of novel gene expression signature in lung adenocarcinoma by using next-generation sequencing data and bioinformatics analysis. *Oncotarget*. 1 déc 2017;8(62):104831- 54.
83. Uddin A, Chakraborty S. Role of miRNAs in lung cancer. *J Cell Physiol*. 20 avr 2018;

84. Senyuk V, Zhang Y, Liu Y, Ming M, Premanand K, Zhou L, et al. Critical role of miR-9 in myelopoiesis and EVI1-induced leukemogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2 avr 2013;110(14):5594- 9.
85. Lujambio A, Calin GA, Villanueva A, Ropero S, Sánchez-Céspedes M, Blanco D, et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 9 sept 2008;105(36):13556- 61.
86. Sromek M, Glogowski M, Chechlinska M, Kulinczak M, Szafron L, Zakrzewska K, et al. Changes in plasma miR-9, miR-16, miR-205 and miR-486 levels after non-small cell lung cancer resection. *Cell Oncol (Dordr)*. 20 juin 2017;
87. Volinia S, Calin GA, Liu C-G, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 14 févr 2006;103(7):2257- 61.
88. Crawford M, Batte K, Yu L, Wu X, Nuovo GJ, Marsh CB, et al. MicroRNA 133B targets pro-survival molecules MCL-1 and BCL2L2 in lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 23 oct 2009;388(3):483- 9.
89. Heller G, Weinzierl M, Noll C, Babinsky V, Ziegler B, Altenberger C, et al. Genome-wide miRNA expression profiling identifies miR-9-3 and miR-193a as targets for DNA methylation in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*. 15 mars 2012;18(6):1619- 29.
90. Wang R, Chen X-F, Shu Y-Q. Prediction of non-small cell lung cancer metastasis-associated microRNAs using bioinformatics. *Am J Cancer Res*. 2015;5(1):32- 51.
91. Xu T, Liu X, Han L, Shen H, Liu L, Shu Y. Up-regulation of miR-9 expression as a poor prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. mai 2014;16(5):469- 75.
92. Polley E, Kunkel M, Evans D, Silvers T, Delosh R, Laudeman J, et al. Small Cell Lung Cancer Screen of Oncology Drugs, Investigational Agents, and Gene and microRNA Expression. *J Natl Cancer Inst*. oct 2016;108(10).
93. Chen X, Zhu L, Ma Z, Sun G, Luo X, Li M, et al. Oncogenic miR-9 is a target of erlotinib in NSCLCs. *Sci Rep*. 23 nov 2015;5:17031.
94. Muraoka T, Soh J, Toyooka S, Maki Y, Shien K, Furukawa M, et al. Impact of aberrant methylation of microRNA-9 family members on non-small cell lung cancers. *Mol Clin Oncol*. janv 2013;1(1):185- 9.
95. Wang J, Yang B, Han L, Li X, Tao H, Zhang S, et al. Demethylation of miR-9-3 and miR-193a genes suppresses proliferation and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(6):1707- 19.
96. Gwak JM, Kim HJ, Kim EJ, Chung YR, Yun S, Seo AN, et al. MicroRNA-9 is associated with epithelial-mesenchymal transition, breast cancer stem cell phenotype, and tumor progression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. août 2014;147(1):39- 49.
97. Ma L, Young J, Prabhala H, Pan E, Mestdagh P, Muth D, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol*. mars 2010;12(3):247- 56.
98. Seashols-Williams SJ, Budd W, Clark GC, Wu Q, Daniel R, Dragoescu E, et al. miR-9 Acts as an OncomiR in Prostate Cancer through Multiple Pathways That Drive Tumour Progression and Metastasis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159601.

99. Song Y, Li J, Zhu Y, Dai Y, Zeng T, Liu L, et al. MicroRNA-9 promotes tumor metastasis via repressing E-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 30 nov 2014;5(22):11669- 80.
100. Yanaihara N, Noguchi Y, Saito M, Takenaka M, Takakura S, Yamada K, et al. MicroRNA Gene Expression Signature Driven by miR-9 Overexpression in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162584.
101. Ding G, Peng Z, Shang J, Kang Y, Ning H, Mao C. LincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through miR-9/E-cadherin cascade signaling pathway molecular mechanism. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3241- 7.
102. Wang H, Wu Q, Zhang Y, Zhang H-N, Wang Y-B, Wang W. TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells involves upregulation of miR-9 and downregulation of its target, E-cadherin. *Cell Mol Biol Lett*. 2017;22:22.
103. Yap AS. The morphogenetic role of cadherin cell adhesion molecules in human cancer: a thematic review. *Cancer Invest*. 1998;16(4):252- 61.
104. Cowin P, Rowlands TM, Hatsell SJ. Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol*. oct 2005;17(5):499- 508.
105. Junghans D, Haas IG, Kemler R. Mammalian cadherins and protocadherins: about cell death, synapses and processing. *Curr Opin Cell Biol*. oct 2005;17(5):446- 52.
106. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol*. avr 1991;113(1):173- 85.
107. Vleminckx K, Vakaet L, Mareel M, Fiers W, van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell*. 12 juill 1991;66(1):107- 19.
108. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature*. 12 mars 1998;392(6672):190- 3.
109. Derksen PWB, Liu X, Saridin F, van der Gulden H, Zevenhoven J, Evers B, et al. Somatic inactivation of E-cadherin and p53 in mice leads to metastatic lobular mammary carcinoma through induction of anoikis resistance and angiogenesis. *Cancer Cell*. nov 2006;10(5):437- 49.
110. Onder TT, Gupta PB, Mani SA, Yang J, Lander ES, Weinberg RA. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res*. 15 mai 2008;68(10):3645- 54.
111. Fan C, Miao Y, Zhang X, Liu D, Jiang G, Lin X, et al. Btbd7 contributes to reduced E-cadherin expression and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 24 sept 2014;14:704.
112. Wang G, Ma W, Li Y, Jiang Y, Ma G, Zhang X, et al. Prognostic value of Twist, Snail and E-cadherin expression in pathological N0 non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 5 févr 2018;
113. Sinkevicius KW, Bellaria KJ, Barrios J, Pessina P, Gupta M, Brainson CF, et al. E-cadherin Loss Accelerates Tumor Progression and Metastasis in a Mouse Model of Lung Adenocarcinoma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 15 févr 2018;
114. Leucci E, Patella F, Waage J, Holmstrøm K, Lindow M, Porse B, et al. microRNA-9 targets the long non-coding RNA MALAT1 for degradation in the nucleus. *Sci Rep*. 2013;3:2535.

115. Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res.* 1 févr 2013;73(3):1180- 9.
116. Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, Schäffers S, Humberg J, Jungen D, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. *J Thorac Oncol.* déc 2011;6(12):1984- 92.
117. Shen L, Chen L, Wang Y, Jiang X, Xia H, Zhuang Z. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. *J Neurooncol.* janv 2015;121(1):101- 8.
118. Weber DG, Johnen G, Casjens S, Bryk O, Pesch B, Jöckel K-H, et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer. *BMC Res Notes.* 6 déc 2013;6:518.
119. Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1 -- a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med.* juill 2013;91(7):791- 801.
120. Jung H-J, Coffinier C, Choe Y, Beigneux AP, Davies BSJ, Yang SH, et al. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 14 févr 2012;109(7):E423-431.
121. Nissan X, Blondel S, Navarro C, Maury Y, Denis C, Girard M, et al. Unique preservation of neural cells in Hutchinson- Gilford progeria syndrome is due to the expression of the neural-specific miR-9 microRNA. *Cell Rep.* 26 juill 2012;2(1):1- 9.
122. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell.* 24 sept 2010;39(6):925- 38.
123. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science.* 19 mai 2006;312(5776):1059- 63.
124. Lin R, Roychowdhury-Saha M, Black C, Watt AT, Marcusson EG, Freier SM, et al. Control of RNA processing by a large non-coding RNA over-expressed in carcinomas. *FEBS Lett.* 18 févr 2011;585(4):671- 6.
125. Das S, Krainer AR. Emerging functions of SRSF1, splicing factor and oncoprotein, in RNA metabolism and cancer. *Mol Cancer Res.* sept 2014;12(9):1195- 204.
126. Cohen-Eliav M, Golan-Gerstl R, Siegfried Z, Andersen CL, Thorsen K, Ørntoft TF, et al. The splicing factor SRSF6 is amplified and is an oncoprotein in lung and colon cancers. *J Pathol.* mars 2013;229(4):630- 9.
127. Gout S, Brambilla E, Boudria A, Drissi R, Lantuejoul S, Gazzeri S, et al. Abnormal expression of the pre-mRNA splicing regulators SRSF1, SRSF2, SRPK1 and SRPK2 in non small cell lung carcinoma. *PLoS ONE.* 2012;7(10):e46539.
128. Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong STC, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature.* 26 nov 2015;527(7579):472- 6.
129. Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature.* 26 nov 2015;527(7579):525- 30.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) représente la principale cause de décès par cancer dans le monde. L'identification et la caractérisation des cellules malignes sont indispensables pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de cancers primitifs ou métastatiques. Dans ce contexte, l'identification de nouveaux biomarqueurs est essentielle pour améliorer le diagnostic différentiel entre les sous-types de cancer, sélectionner la thérapie la plus appropriée et établir des scores pronostiques. Les anomalies nucléaires sont fréquemment observées dans les cellules carcinomateuses et sont utilisées comme l'un des critères de diagnostic cytologique de la malignité. Les lamines (divisées en types A et B) sont localisées dans la matrice nucléaire, comprenant la *lamina* nucléaire, et ont un rôle essentiel dans l'organisation morpho-fonctionnelle du noyau, avec des effets régulateurs sur le cycle cellulaire, la différenciation, la sénescence et l'apoptose. Plusieurs études ont suggéré que les lamines étaient impliquées dans le carcinogénèse et la progression néoplasique, avec cependant des résultats opposés concernant leur rôle pronostique. Ce travail rassemble les données publiées concernant l'expression des lamines dans le CBP et leur pertinence pour le diagnostic et le pronostic de la maladie. En outre, nous discutons du lien entre l'expression des lamines de type A dans le CBP et la déformabilité nucléaire, la transition épithélio-mésenchymateuse et le potentiel métastatique, et des mécanismes qui pourraient réguler l'expression des lamines de type A dans le CBP, tels que le microARN miR-9.

Mots-clés : Cancer Broncho-Pulmonaire | Biomarqueur | Lamine | Processus Métastatique | micro-ARN