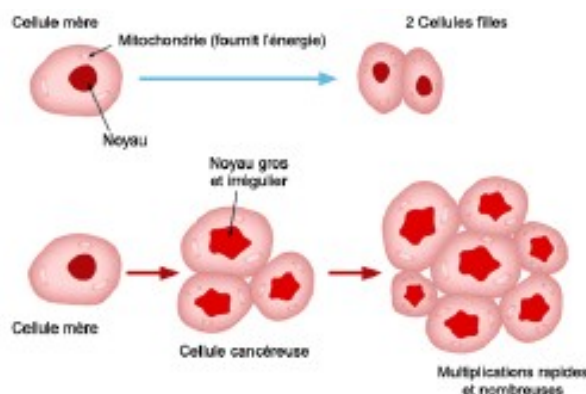


## Le cancer

### I. Généralités sur le cancer

#### A. Définitions

Cancer : Le cancer est une maladie caractérisée par la multiplication de cellules dont la morphologie et le comportement est anormal



Maladie du gène : dysfonctionnement génique par amplification, mutations, répression, délétion... de gènes

Proto-Oncogènes : favorisent la cancérogénèse

Anti-oncogènes : favorisent la cancérogénèse

Homéostasie : équilibre entre prolifération et mort cellulaire

Néoplasie : augmentation de la prolifération et diminution de la mort cellulaire.

Clonalité : ensemble des cellules dérivées d'une seule cellule souche

Différentiation : caractère du phénotype tumoral / tissu d'origine.

Les généralités sur le cancer :

Pour un organisme pluricellulaire, le rythme de division doit être contrôlé et la mort cellulaire des cellules devenues inutiles ou déficientes doit être programmée par apoptose ou sénescence.

Le cancer : une maladie dont l'origine est la multiplication de cellules somatiques mutantes aux dépens de leurs voisines et aboutissant à la destruction de la totalité de la société cellulaire.

Quelle est la fréquence des cancers ?

Dans les pays riches, une personne sur 5 développe un cancer au cours de sa vie.

Pour les cancers du colon, la fréquence des cancers de type héréditaire (HNPCC) est de 5,5%.

Comment a-t-on démontré le caractère génétique du cancer ?

Un agent carcinogène est aussi un agent mutagène

Cancer héréditaire à pénétrance élevée

Isolement du virus (rétrovirus) tumorigènes contenant des gènes provoquant la dérégulation cellulaire.

Comment un cancer se déclare ?

$10^{16}$  divisions cellulaires au cours de la vie

Le taux de mutation spontané pour un gène par division est de  $10^{-6}$

Il existe  $10^6$  mutations possibles par gène.

Aussi, une seule mutation est insuffisante pour provoquer un cancer, il faut l'accumulation de plusieurs évènements rares pour déclencher un cancer.

### B. Classification des tumeurs :

Les différences tumeurs bénignes – tumeurs malignes

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non Encapsulée
Semblable au tissu d'origine	+/- semblable au tissu d'origine
Pas de destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Cellules régulières	Cellules atypiques
Croissance lente	Croissance rapide
Pas de récurrence locale	Récurrence possible
Pas de métastase	Métastase possible

Nuances : certaines tumeurs bénignes (fibromatoses) sont localement invasives et récidivistes. Continuum de lésions bénignes-malignes par progression tumorale.

Les cellules tumorales gardent certaines caractéristiques de la cellule dont elles sont issues.

Ainsi, on définit :

La clonalité : ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale

Différentiation : caractère du phénotype tumoral / tissu d'origine.

### Classification des tumeurs :

Tissu d'origine	Tumeurs de l'épithélium	Tumeurs du tissu Conjonctif	Tumeurs des cellules sanguines	Tumeurs mélaniques
<b>Bénigne</b>	-Papillome -Adénome	-fibrome -lipome -leiomyome -angiome.....		Naevus naevocellulaire
<b>Maligne</b>	Carcinome -épidermoïde -basocellulaire -adénocarcinome	-fibrosarcome -liposarcome -leiomyosarc -angiosarc...	-lymphomes -Synd myeloprolif	Mélanome

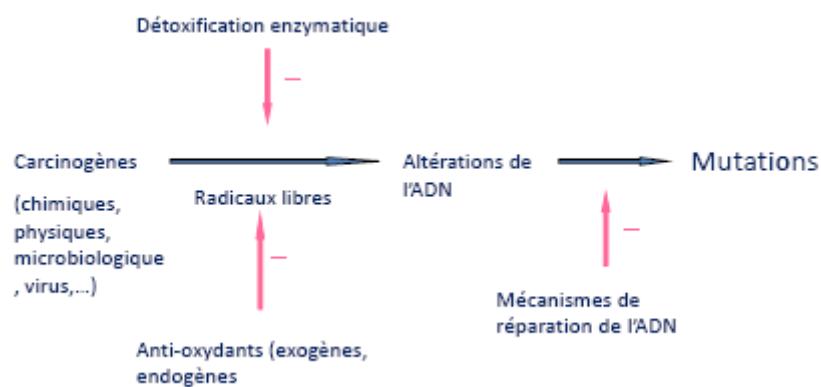
## II. Histoire naturelle du cancer

Il existe 3 étapes au développement du cancer :

### a. Initialisation :

Il s'agit de mutations par altérations de l'ADN sous l'influence de carcinogènes  
Ces mutations nécessitent :

- l'Activation d'oncogènes ou l'inactivation d'anti oncogènes,
- que ces mutations atteignent des cellules souches
- que plusieurs mutations successives aient lieu (min. 3-6).



### b. Promotion :

C'est l'expansion clonale de cellules souches, avec maintien de la prolifération :

- maintient des télomères
- activation télomérase
- C myc

Les traductions phénotypiques de l'initialisation et de la promotion sont :

- les mutations
- l'augmentation de la prolifération
- la diminution de l'apoptose et les modifications morphologiques à l'échelle des cellules et des tissus.

### c. Progression (ou invasion locorégionale) :

Il s'agit du développement au delà de 2-3 mm ; l'angiogénèse

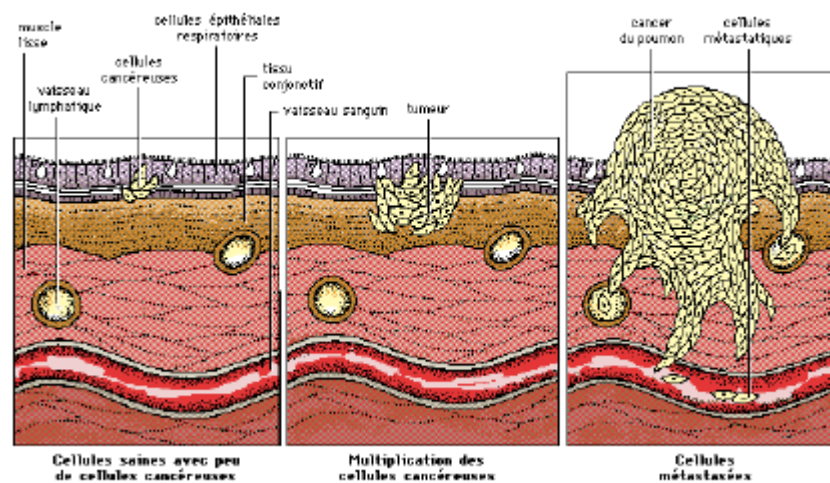
Les mécanismes de l'invasion sont :

- L'angiogénèse
- Diminution de la cohésion cellulaire
- Augmentation de la mobilité cellulaire
- Action des enzymes protéolytiques (protéases) pour dégrader la MEC

Les traductions phénotypiques de l'invasion locorégionale sont :

- le dépassement de la membrane basale des cellules épithéliales,

- l'extension dans le tissu hôte
- l'expression des enzymes de protéolyse de la matrice



Enfin, l'invasion locorégionale a des traductions cliniques :

- effet de masse
- obstructions canalaies
- et envahissement des plexus nerveux (à l'origine de la douleur)

### III. Diagnostic

#### a. présentation

Le diagnostic de cancer est toujours basé sur l'examen anatomopathologique sur l'aspect des cellules (cytologie) ou des tissus malades (biopsie)

#### b. évolution et pronostic

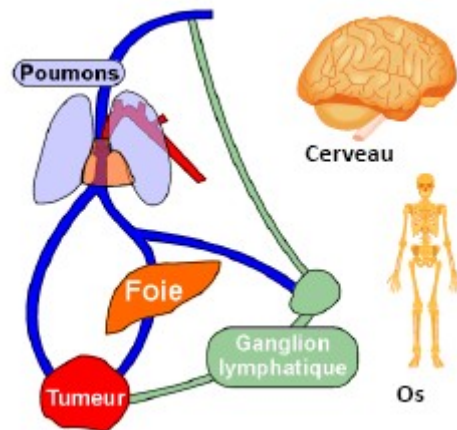
0,01% des C. tumorales sont circulantes, ainsi peut avoir lieu une métastase.

La dissémination des cellules peut avoir lieu par **extension lymphatique**, on parle alors de métastase ganglionnaire, ou par **extension hématogène**, on parle alors de métastase viscérale.

Les étapes de la dissémination métastatique vasculaire sont :

- Intravasation vasculaire
- survie dans la circulation interaction avec les cellules endothéliales
- Extravasation
- Migration et croissance dans le site métastatique : celui-ci peut être un organe filtre (ganglions, poumons, foie, os, cerveau).

Il existe par ailleurs une spécificité d'organe, assurée par les chemokines et récepteurs.



Le pronostic du cancer dépend de son extension locale, ganglionnaire et métastatique, c'est la classification TNM des tumeurs :

T : statut d'évolution locale de la tumeur

N : statut ganglionnaire

M : statut métastatique

Les signes cliniques du cancer sont conséquence de la masse tumorale et des conséquences sur les tissus et organes sains :

- Nodule (palpables, compressif, etc...)
- douleurs
- signes généraux (fatigue ou asthénie, manque d'appétit ou anorexie, amaigrissement)
- dysfonctionnement d'organes
- réaction inflammatoire de l'organisme (fièvre sans infection, sueurs profuses, démangeaisons).

#### c. bilan des cancers

- degré d'extension locale du cancer
- recherche la présence de ganglions envahis
- recherche des métastases à distance
- radiographie, scanner, IRM, échographie, scintigraphie,...
- marqueurs tumoraux sanguins

#### d. Grands Principes de Traitement

Les traitements des cancers sont répertoriés en deux types :

Traitements locaux des tumeurs

- chirurgie
- radiothérapie

Traitements généraux des tumeurs

- chimiothérapie
- hormonothérapie
- thérapies ciblées
- Anti-Angiogéniques
- Radiothérapie métabolique

## **IV. Epidemiologie des cancers**

**Définition de l'épidémiologie :** L'épidémiologie est l'étude de la fréquence des maladies dans les populations, et des variations de cette fréquence en fonction de divers facteurs : environnement, mode de vie, ou facteurs génétiques.

### A. les cancers héréditaires

- Ces cancers sont rares,
- Ont lieu principalement chez l'enfant ou l'adulte jeune,
- Dans des familles à risque.
- Les cancers héréditaires ont pour origine la mutation d'un oncogène ou d'un anti-oncogène.
- Enfin, pour que cette mutation atteigne la descendance, il faut qu'elle ait lieu sur les tissus germinaux.

Pour différencier un cancer héréditaire d'un cancer spontané ou sporadique, il faut pouvoir établir cette transmissibilité selon des lois mendéliennes

Ce travail est difficile chez l'homme, les enquêtes étant relativement longues auprès des patients et de la famille.

On parle de prédispositions familiales à un cancer. Cependant, le contexte génique environnemental et extérieur jouera sur l'expression de l'allèle responsable, c'est la pénétrance. Le plus souvent le cancer survient chez l'adulte et résulte de l'accumulation d'événements mutagènes acquis au cours de la vie.

### **1. le cancer en France**

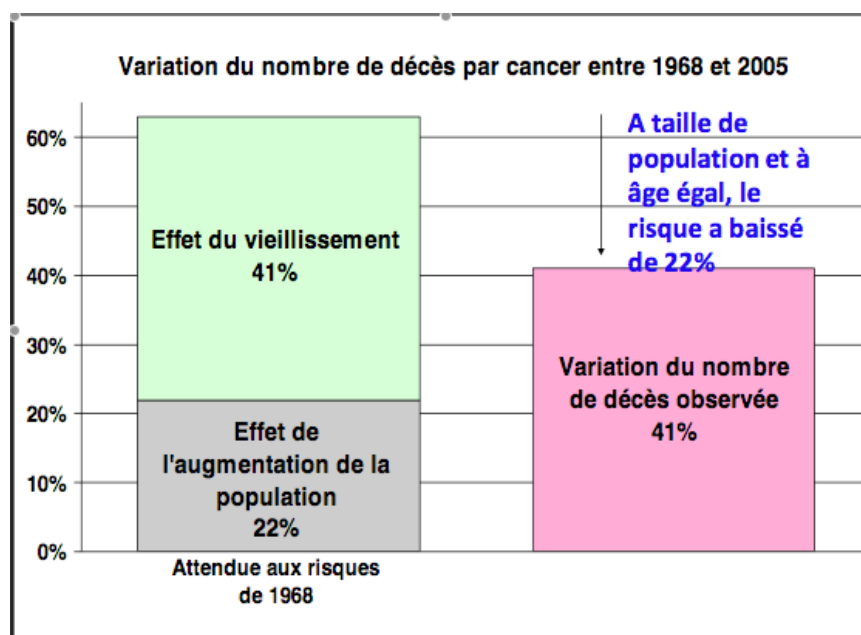
**La morbidité estimée en 2005 est de 320000 nouveaux cas, sa mortalité observée en 2005 est de 149000 décès.**

Evolution de la fréquence du cancer en France : les données de mortalité sont préférables aux données d'incidence pour étudier l'évolution de la fréquence des cancers parce que :

- 1 : Des données de qualité comparables existent depuis plus de 50 ans.
- 2 : La mortalité est moins sensible aux changements de pratiques de dépistage et à l'amélioration des outils diagnostiques.

**Par ailleurs, la mortalité du cancer diminue :**

- **Depuis 1989 chez les hommes à raison de 1,4% par an**
- **Depuis 1972 chez les femmes à raison de 0,6% par an.**
- Cependant, **le cancer est la première cause de décès devant les maladies cardiovasculaires**, depuis 1987 chez l'homme, et depuis 1999 chez la femme, essentiellement parce que la mortalité par maladie cardiovasculaire diminue plus fortement que la mortalité par cancer.



Nouveaux cas de cancer chez l'homme, en 2005 :

Prostate	62000
Poumon	24000
Colon-rectum	20000
Bouche, pharynx, larynx	13000

Nombre de décès par cancer chez l'homme en 2005 :

Poumon	22000
Prostate	9100
Colon-rectum	8700
Foie	5500
Bouche, larynx, pharynx	4700

Nouveaux cas de cancer chez la femme, en 2005 :

Sein	50000
Colon-rectum	17500
Poumon	6700

Nouveaux cas de décès par cancer chez la femme, en 2005 :

Sein	11000
Colon-rectum	7900
Poumon	5900

## 2. Les causes environnementales de cancer

Les substances ou expositions sont classées par le centre International de Recherche sur le cancer en :

- certainement cancérigène pour l'homme
- probablement cancérigènes pour l'homme
- possiblement cancérigènes pour l'homme
- inclassable
- probablement non cancérigène pour l'homme

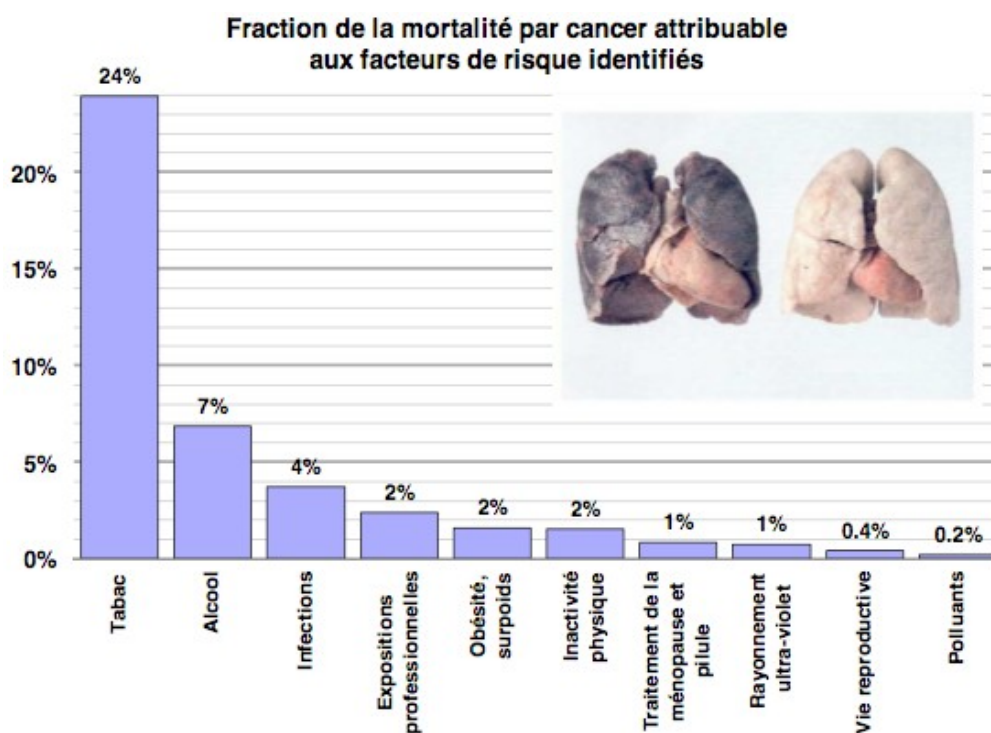
Voici une liste des carcinogènes identifiés :

Parmi la population générale : alcool, contraceptifs oraux, UV, tabac, tabac environnemental, VIH, hépatite B et C, ...

Parmi les expositions professionnelles : Aluminium, amiante, arsenic, benzène, chlorure de vinyle, gaz moutarde, peintures en bâtiment, poussières de bois, de cuir, radon, silice, ...

Parmi les médicaments : Agents alkylants, chlornaphazine, diethylstylboestrol, etoposide, immunosuppresseurs, phénacétine, tamoxifène.

**Les premières causes de mort par cancer sont le tabac (24% des causes identifiées), l'alcool (7%), Infections (4%), ... :**



### a. Le tabac

**Le tabac représente 34000 des 149000 décès par cancer en 2005, soit 29000 hommes et 5000 femmes.** Il provoque d'abord le cancer du poumon, mais aussi le cancer de la bouche, du pharynx, œsophage (zone ORL).

## Tabac - Mortalité

Cancer	Décès attribuable
Poumon	20 000
Bouche, pharynx, larynx, oesophage	6 400
Foie	2 200
Vessie	2 100
Pancréas	1 500
Estomac	1 200
Rein	600
Col de l'utérus	300
<b>Total</b>	<b>34 000</b>

Par ailleurs, les effets observés sur la santé en 2006 sont la conséquence des comportements du passé ; la mortalité due au tabac à 70 ans dépend d'habitudes prises à 20 ans, c'est-à-dire en 1956.

Le bilan à long terme est effrayant ; **on peut penser que les deux tiers des fumeurs réguliers mourront à cause du tabac.**

Le risque du cancer du poumon pour un fumeur est proportionnel à **dose x durée**<sup>4,5</sup> (exemple : si la dose double, le risque double, si la durée double, le risque est multiplié par 20).

- Ainsi, arrêter de fumer vaut énormément la peine, en arrêtant à 30 ans, le gain d'espérance de vie est de 10 ans.
- En arrêtant à 40 ans, le gain d'espérance de vie est de 7 ans.
- En arrêtant à 50 ans le gain d'espérance de vie est de 4 ans.
- En arrêtant à 60 ans le gain est encore de 1 an.

### b. L'alcool

Avec l'alcool, le cancer est effet de la dose, il ne dépend pas du type de boisson

**L'alcool est la deuxième cause connue de cancer en France, il fit en 2005 un total de 9900 morts par cancer, dont 8200 hommes et 1700 femmes.**

### c. Autres causes de mortalité

- Les infections sont la 3ème cause de mort par cancer, avec 5400 personnes en 2005.
- Les expositions professionnelles sont la 4ème cause de mort par cancer, avec 3400 personnes en 2005.
- L'obésité est la 5ème cause de mort par cancer, avec 2300 personnes en 2005.
- L'inactivité physique est la 6ème cause de mort par cancer, avec 2200 morts en 2005.

Chez la femme, des certaines caractéristiques de la vie reproductive sont considérées comme facteurs de risque de cancer :

- Pour le cancer du sein, les facteurs sont la nulliparité, l'âge au premier enfant, le nombre d'enfants, et l'allaitement.
- Pour le cancer de l'ovaire, le facteur essentiel est le nombre d'enfants.

#### d. **Pollution et cancer**

Les seuls résultats certains sont l'existence d'excès de risque de cancer pour : le tabagisme passif, l'exposition domestique à l'amiante.

Les effets de l'exposition au radon dans les maisons et d'autres sources de pollution n'ont pas été quantifiés.

- Pour l'instant, aucun facteur de risque alimentaire précis n'a été identifié.
- Cependant, les études de migrant ont montré des variations dans l'incidence des cancers après adoption des habitudes alimentaires du pays d'accueil.
- L'influence des facteurs alimentaires et du mode de vie sur l'incidence des cancers ne peut donc être négligée, bien que les facteurs de risques spécifiques restent à identifier.
- La fraction des cancers attribuables à ces facteurs alimentaires non encore identifiés est inconnue.
- Simulation pour fruits et légumes : prévention max. 2 à 3% des cancers.

#### V. **Prévention et lutte contre le tabac**

En 2000, la fraction attribuable au tabac est de 90% des cancers du poumon masculins, et de 42% des cancers du poumon féminins.

Maladies dont le risque est augmenté chez les fumeurs :

Cancers : poumon, bouche, pharynx, larynx, œsophage

Maladies cardiovasculaires

Maladies respiratoires

Autres maladies

Sont attribuables au tabac en 2000 :

1 décès sur 9

1 décès masculin sur 5

1 décès féminin sur 50

Et entre 30 et 69 ans : 1 décès masculin sur 3, 1 décès féminin sur 16

La première loi française de lutte contre le tabagisme est la **loi du 9 juillet 1976** ou "loi Veil".

Cette loi limite la publicité en faveur du tabac à la seule presse écrite. Elle interdit le parrainage des manifestations sportives par les cigarettiers. Les emballages doivent comporter un message sanitaire. Des interdictions de fumer doivent être établies dans tous les lieux à usage collectif où cette pratique peut avoir des conséquences dangereuses pour la santé.

La **loi Évin**, (ou loi du **10 janvier 1991** relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme), lutte contre le tabagisme en établissant le principe d'une interdiction de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif, ainsi que dans les lieux collectifs de transport.

Politique de réduction du tabagisme dans la prévention du cancer :

- le tabac représente la première cause de cancer en France
- Le passé récent montre qu'une politique anti-tabac efficace est possible

- L'augmentation des prix joue un rôle important dans la prévention du tabagisme.

### **Conclusion :**

- Le cancer est la première cause de mortalité,
- Il s'agit en France d'un problème de santé publique important.
- Le plan cancer a identifié ce problème et a mis en œuvre les moyens nécessaires pour la recherche, la prévention, la prise en charge et le traitement de cette maladie.

*Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de p1, sont disponibles à l'adresse suivante :  
<http://coursplbichat-lariboisiere.weebly.com/>*