

Étiologies du cancer

Année 2022-2023 

Objectifs

Objectif général


- Acquérir les concepts de base de l'étiopathogénie des cancers ainsi que les causes

Objectifs spécifiques



- Identifier les principaux facteurs de risque liés à l'environnement
- Identifier les principaux facteurs de risque liés à l'hôte

Plan

- Généralités
- Rappel
- Données épidémiologiques
- Facteurs de risque
 - Facteurs liés de à l'environnement
 - Virus oncogènes
 - Autres agents infectieux 
 - Carcinogènes chimiques
 - Agents physiques
 - Facteurs liés à l'hôte
 - Facteurs génétiques et états précancéreux
 - Facteurs hormonaux
- Conclusion

Généralités

- Le développement et l'homéostasie d'un tissu sont sous contrôle de la prolifération , de la différenciation et la mort cellulaire (apoptose)
- L'échappement à ce contrôle détermine le processus cancéreux
- **Le cancer** est une prolifération cellulaire **anormale** , **anarchique** , échappant aux lois de l'homéostasie .
- **La carcinogenèse** est le **processus** qui aboutit à la transformation d'une cellule normale en une cellule maligne.
- L'identification des différents facteurs incriminés dans la carcinogenèse
□ nouvelle stratégie de dépistage et de prévention et moyens thérapeutiques plus efficaces et moins agressifs .

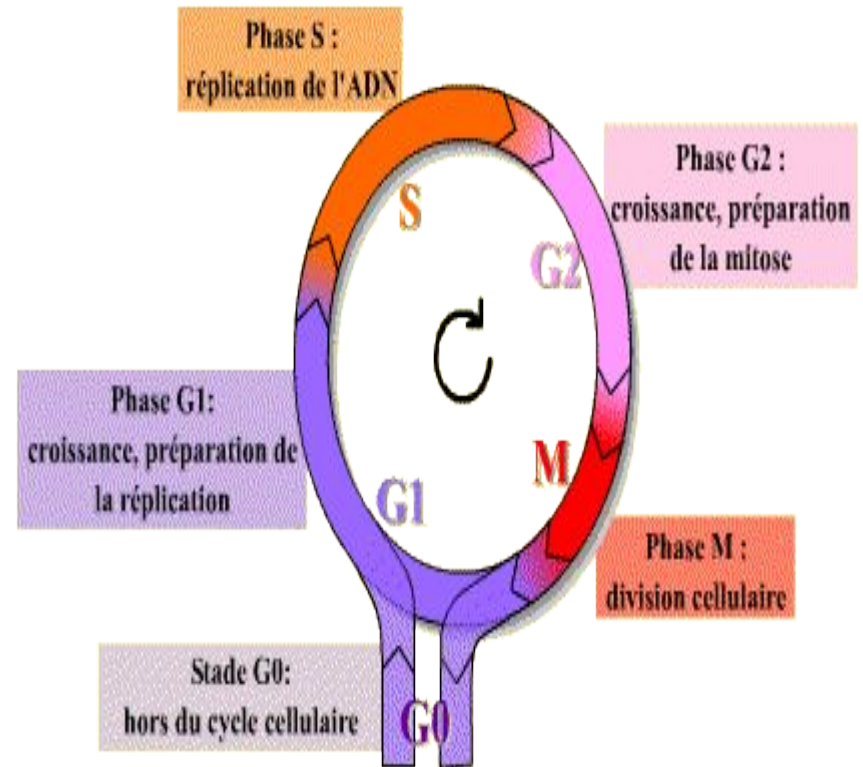
Rappel

- **Le cycle cellulaire/cycle mitotique**

C'est la durée de vie d'une cellule d'une mitose à l'autre .

04 phases :

- **G1** (présynthétique)
- **S** (synthétique)
- **G2** (poste synthétique)
- **M** (mitotique)



Rappel


- l'apoptose :
 - Mort cellulaire programmée
 - Phénomène physiologique qui survient a un stade précis de la maturation d'une cellule.
 - Elle est génétiquement déterminée, réprimée par l'oncogène bcl2.
 - 02 protéines jouent un rôle clé : p53 ,c- myc ,..etc

**Mutations de p53= ☐ pas d'apoptose ☐
prolifération tumorale**

Données épidémiologiques

- **1-Fréquence** : pays industrialisés: 20% des décès , 2eme cause de mortalités après les maladies cardio vasculaires

- **2-Répartition géographique:**

- variation d'une région a l'autre.
- Carcinome nasopharyngé □ Maghreb
- Cancer estomac □ Japon 
- Mélanome □ Australie (race blanche , climat)


Étude sur les populations d'immigrations □ tendance a adopter l'incidence des cancer des pays hôtes

Ex : japonais immigrants a Hawaï □ incidence d'un cancer gastrique a diminué

- Cancer du penis ; exceptionnel chez les circoncis
- Cancer du col : fréquence augmentée avec précocité des rapports sexuels et nombre de partenaires

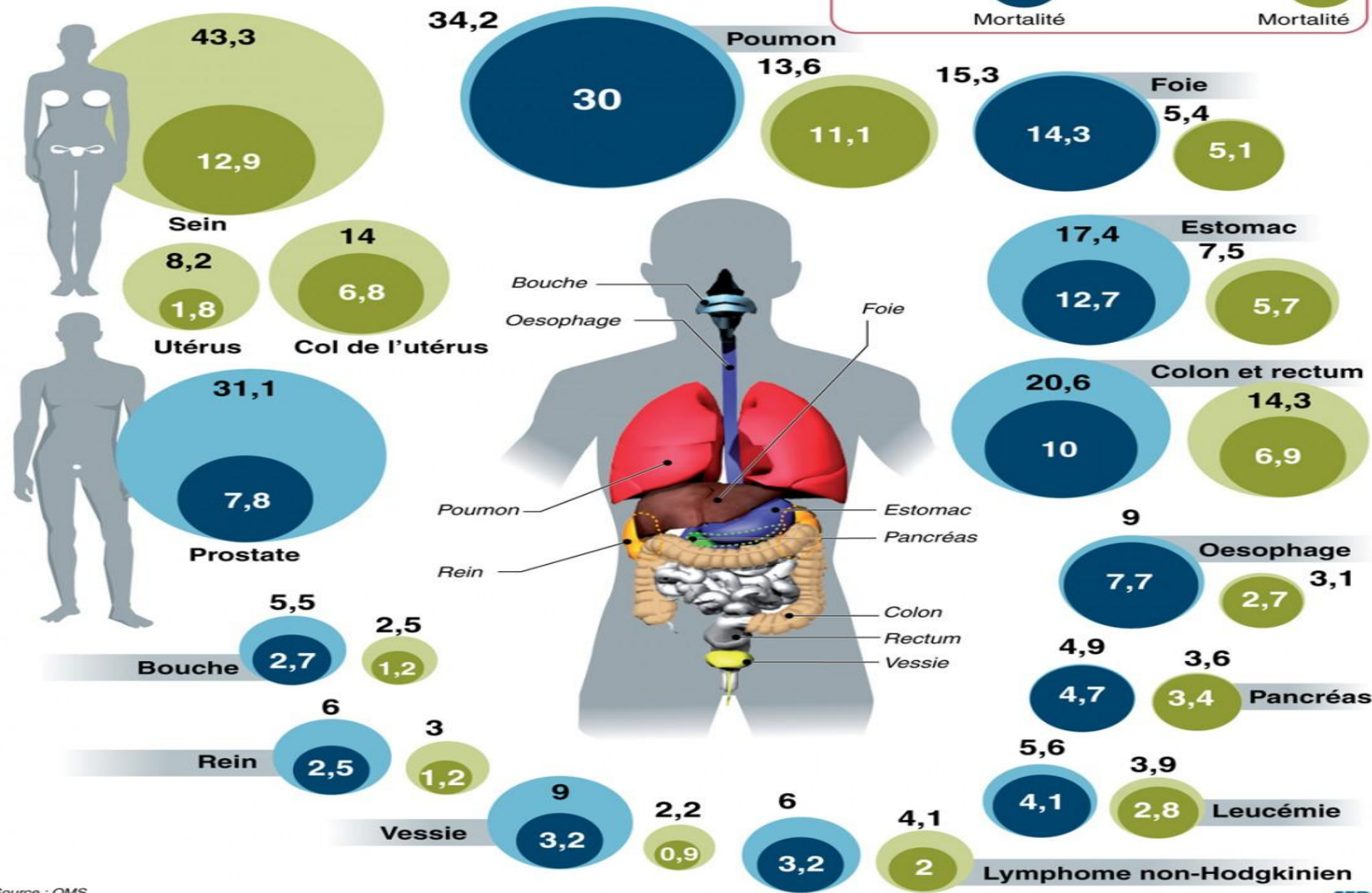
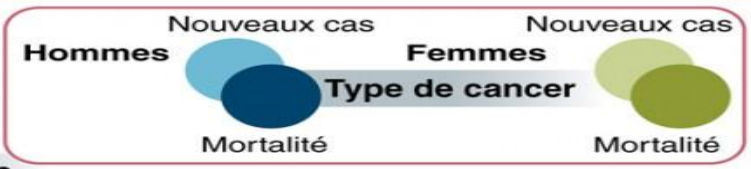
Données épidémiologiques

Incidence


- 2^{ème} cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires dans les pays industrialisés.
- Cancer du poumon et  les cancers digestifs sont plus fréquents chez l'homme ;
- Cancers du sein ,de la vésicule biliaire et de la thyroïde sont plus fréquents chez la femme

Le cancer, un fléau mondial qui s'étend

Fréquence mondiale et taux de mortalité pour 100 000 en 2012
(les 15 cancers les plus communs)



Étude de l'incidence, prévalence et des facteurs de risque

- **Le risque de cancer varie selon:**
 - le sexe
 - l'âge 
 - les pays
 - des facteurs environnementaux, alimentaires, infectieux,...
 - le temps

Étude de l'incidence, prévalence et des facteurs de risque

- Cancers augmentent avec l'âge +++
 - PIC DE PLUS GRANDE FREQUENCE APRES 60 ANS
- Les cancers de loin les plus fréquents (80%) sont les cancers épithéliaux (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes)
- Les épithéliums sont des tissus se renouvelant périodiquement et les premiers exposés aux carcinogénèses exogènes

Répartition géographique

- Répartition géographique particulière des différents cancers à travers le monde:
 - Cancer gastrique : plus fréquent au Japon
 - Cancer colorectal : plus fréquent en Europe Occidentale et Amérique du Nord.
 - Cancer du nasopharynx : plus fréquent au Maghreb
 - Carcinome cutané : selon la pigmentation cutanée (plus fréquent chez la population blanche).
 - Mélanome: Australie (race blanche , climat)
 - Étude sur les populations d'immigrations a tendance à adopter l'incidence des cancer des pays hôtes
 - Ex: japonais immigrants à Hawaï □ incidence du cancer gastrique a diminué
- Cette très grande variété dépend des facteurs extrinsèques et des conditions de vies


Facteurs de risque

- Les cancers sont des maladies multifactorielles. L'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de cancer.



- La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse peut être induite par de nombreux facteurs liés aux modes de vie, à l'environnement ou encore à notre patrimoine génétique.

Les facteurs de risque liés à l'environnement

- Virus oncogènes
- Autres agents infectieux 
 - Helicobacter Pylori
 - Shistosomes
- Carcinogènes chimiques
- Agents physiques

Les facteurs liés à l'environnement

Virus oncogènes

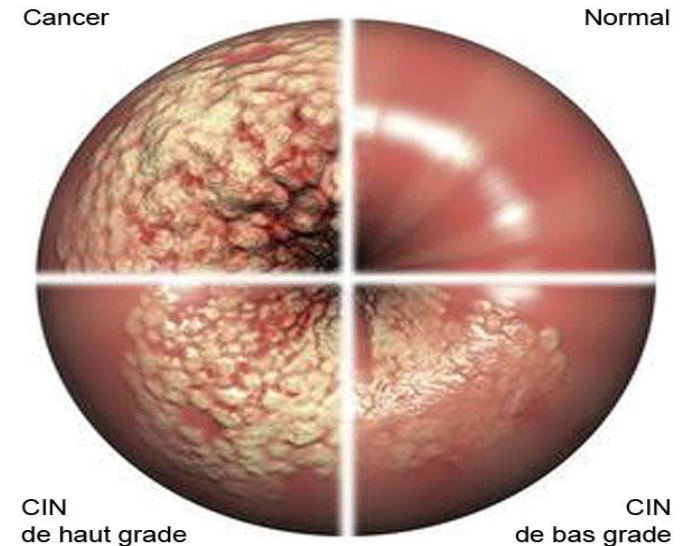
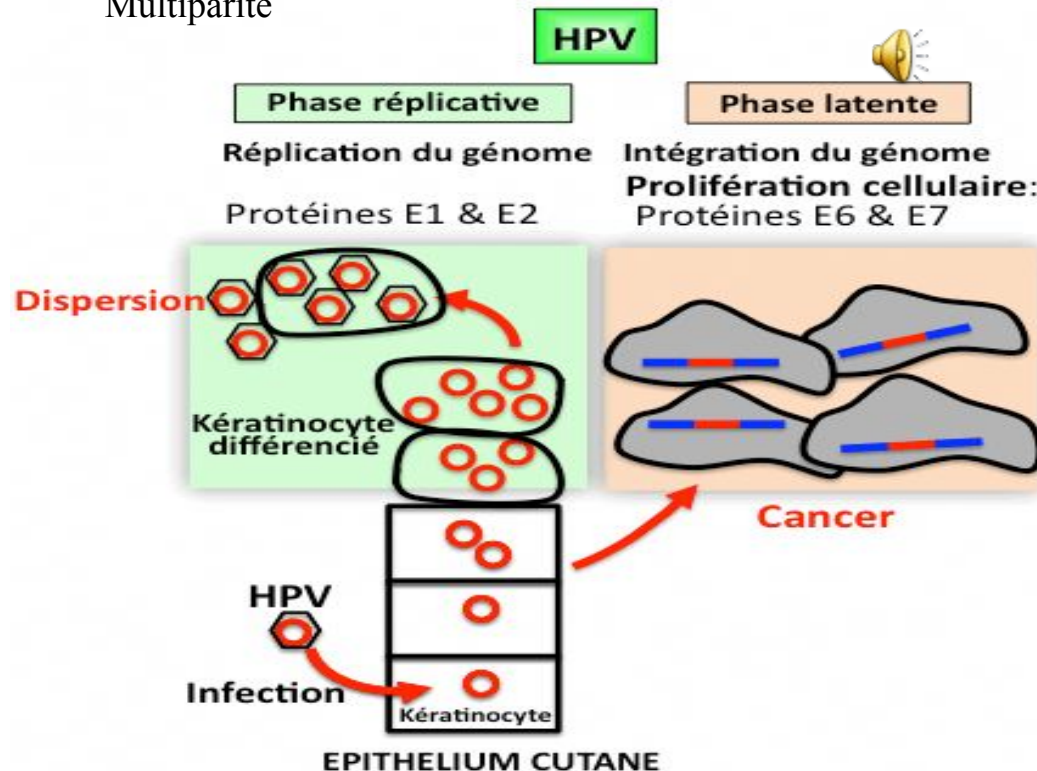
- Le rôle des agents infectieux dans la survenue de certaines tumeurs est bien connu. Ils seraient responsables > de 4 % des cancers à l'échelle mondiale. Les principaux sont :
 - Les papillomavirus humains (HPV),
 - les virus des hépatites B et C
 - Le virus d'Epstein-Barr (EBV),
 - Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Les papillomavirus humains (HPV)

- Associés au développement de cancers de la zone anogénitale : cancers du col de l'utérus, de l'anus, du pénis et de la cavité orale (en particulier de l'oropharynx). Environ 70 % des cancers du col de l'utérus sont attribuables à deux papillomavirus humains (HPV 16, HPV 18).
- Actuellement, il existe des vaccins contre ces HPV.

Cancer du col utérin :

Précocité des rapports sexuels,
Multiplicité des partenaires,
Multiparité

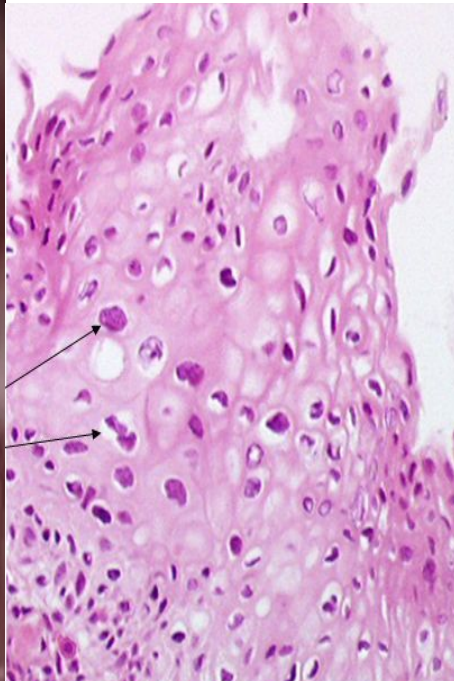


Les papillomavirus humains (HPV)

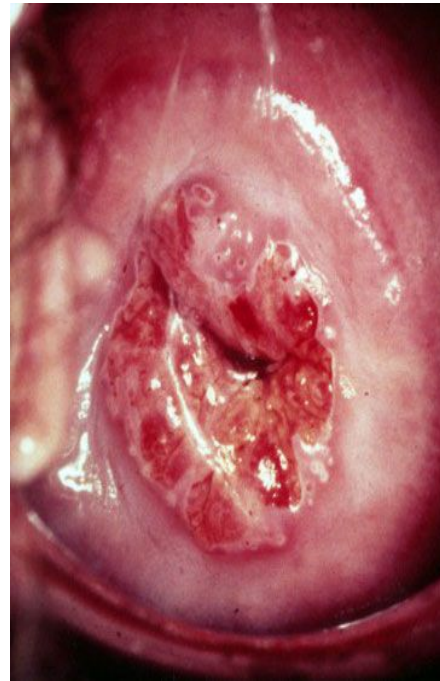
Col de l'utérus



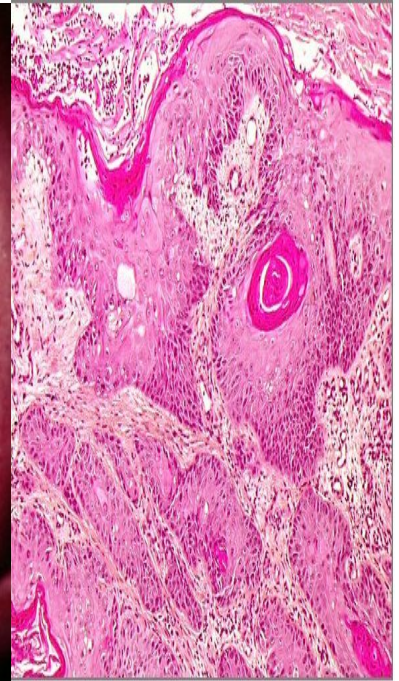
Condylome du col de l'utérus



Condylome du col de l'utérus
→ Koilocytes



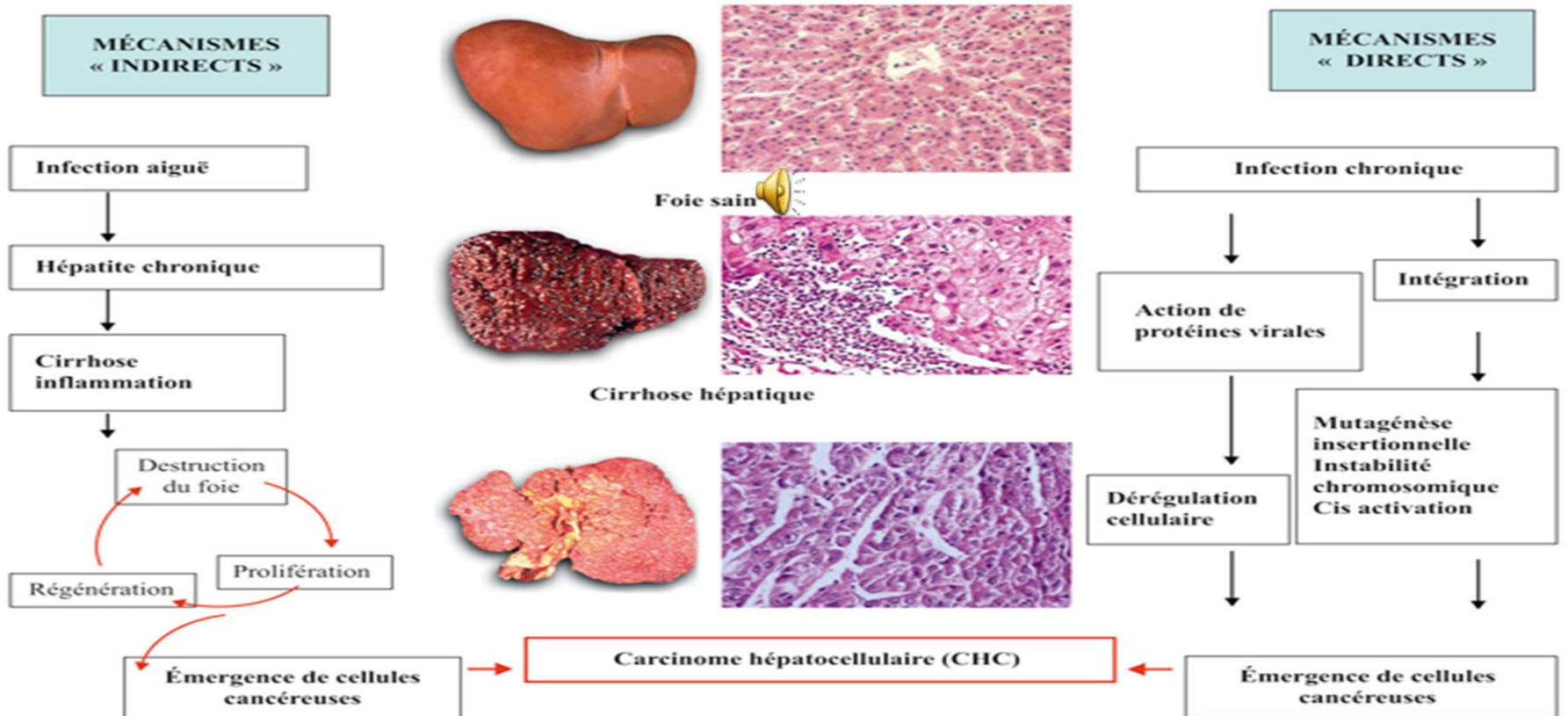
Cancer du col de l'utérus



Carcinome épidermoïde
du col de l'utérus

les virus des hépatites B et C

- Sont responsables de 70 à 80 % des cancers du foie (hépto-carcinome). Ils augmentent aussi le risque de lymphomes non hodgkiniens.
- Il existe un vaccin contre le virus de l'hépatite B.



le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

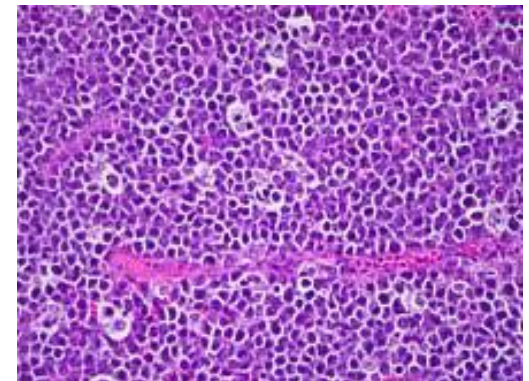
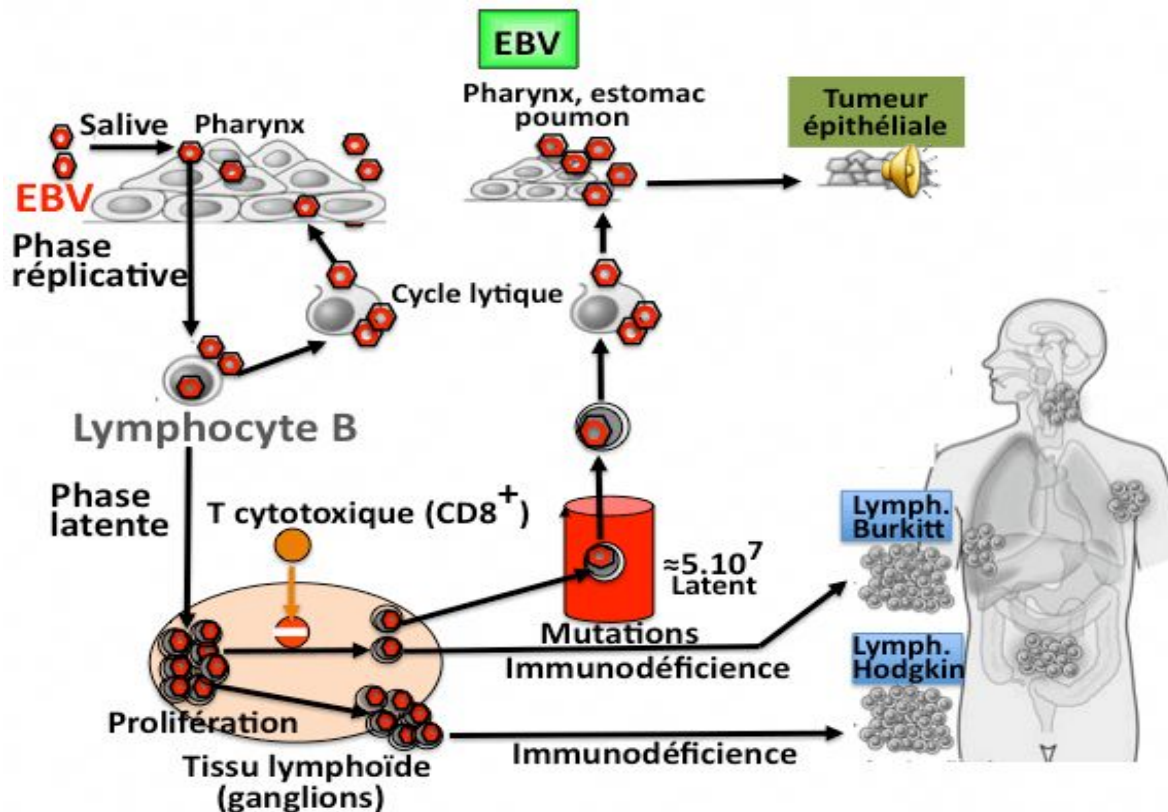
- Augmente fortement les risques de **sarcome de Kaposi** et de cancer du col de l'utérus. L'infection par le VIH apparaît aujourd'hui également associée à un accroissement du risque de plusieurs autres cancers : lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, cancers de l'anus, de la peau, du poumon, du foie...



Sarcome de Kaposi

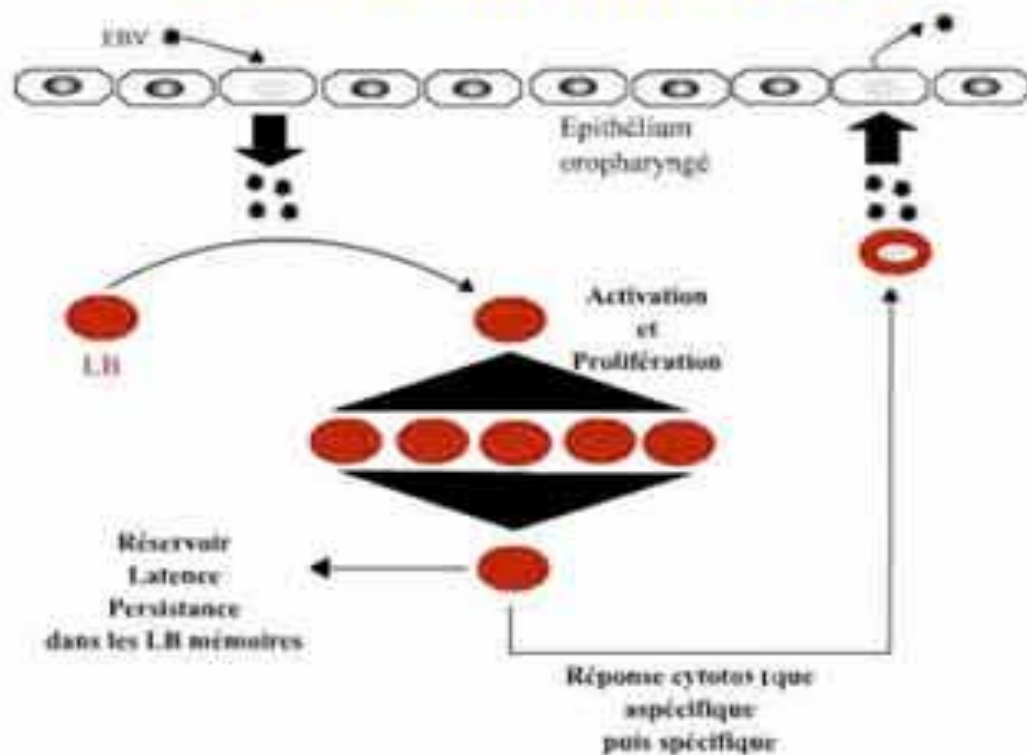
Le Virus d'Epstein-Barr (EBV)

- À l'origine de lymphomes de Burkitt, de lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, de cancers du nasopharynx



EBV: Lymphome de Burkitt


Primo-infection à EBV



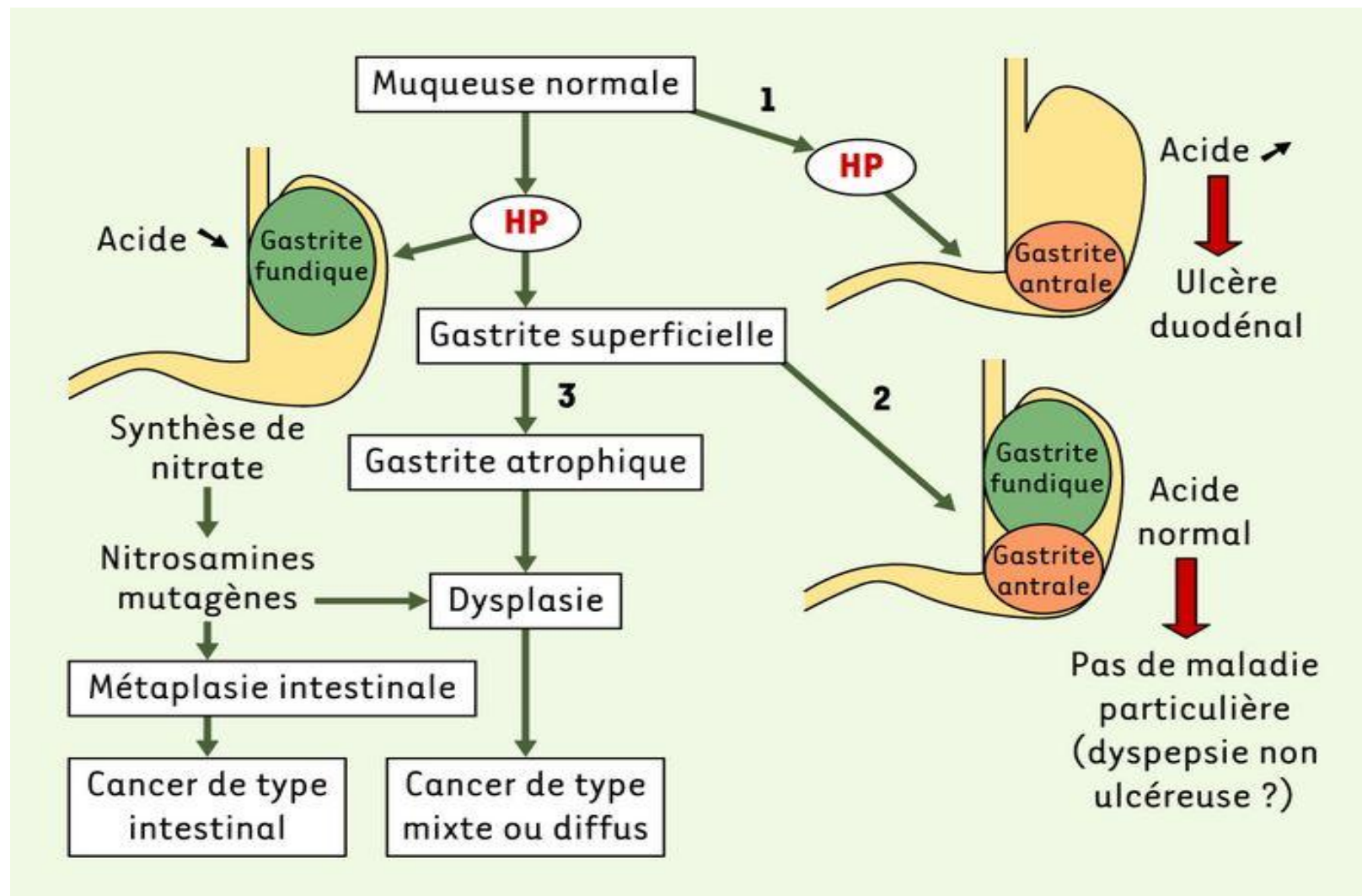
- 1- Pénétration du virus dans les cellules de l'épithélium
- 2- Multiplication du virus
- 3- Infection des LB: multiplication et prolifération (via CD21)
- 4- Réponse cytotoxique aspécifique puis spécifique: LT CD8 reconnaissant l'EBV
- 5- Constitution de réservoir de latence dans les LB mémoires
- 6- Parfois le virus échappe au système immunitaire d'où ré-infection des cellules épithéliales et transmission du virus.

Autres agents infectieux

L'helicobacter pylori

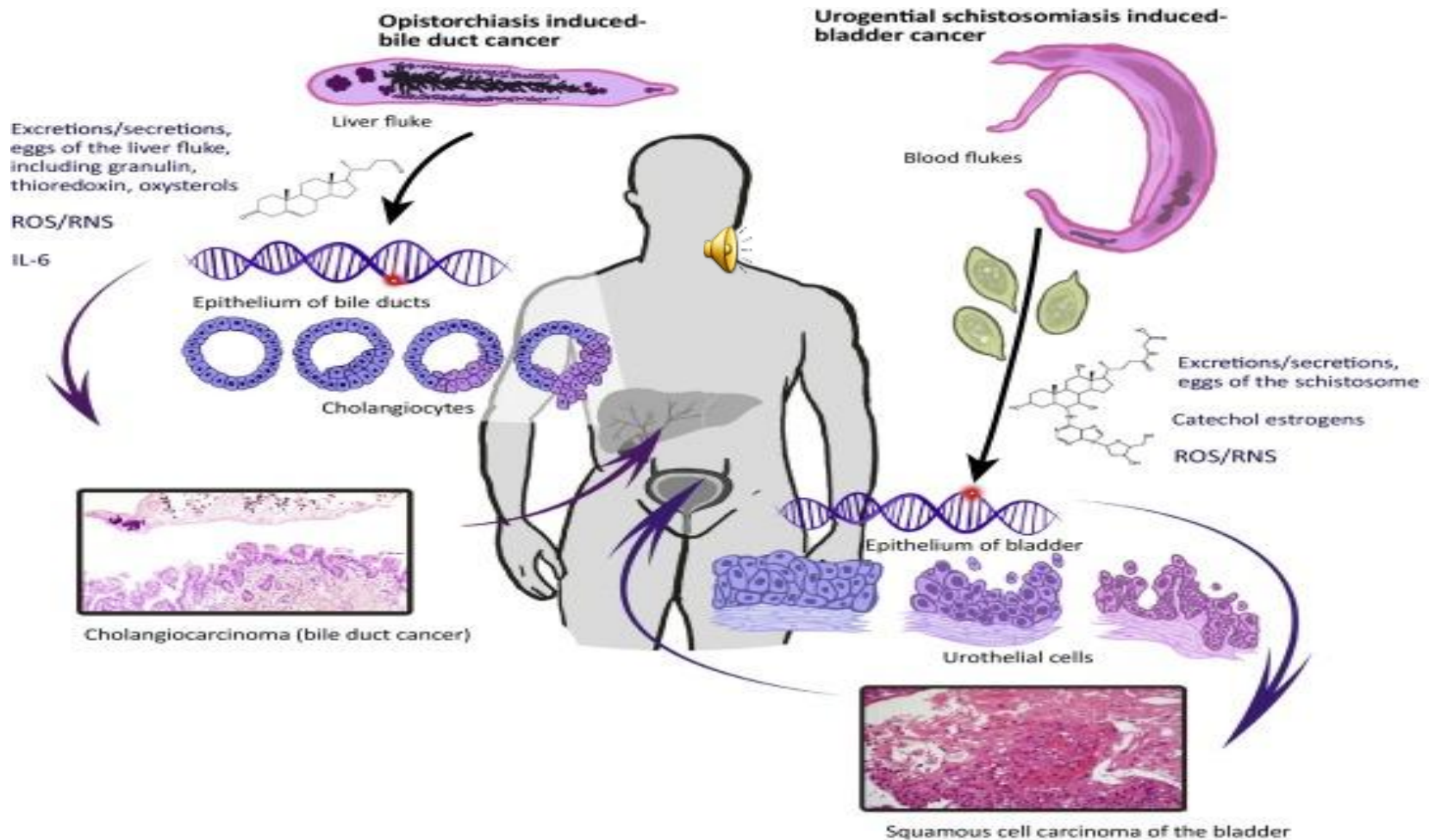
- **La bactérie *Helicobacter pylori***
- Est responsable d'au moins 80 % des cancers de l'estomac et des lymphomes gastriques non hodgkiniens.
- Cette infection s'acquiert pendant  enfance et toucherait en France 20 à 50 % de la population.
- Toutefois, elle n'induit un cancer que dans environ 1 % des cas.
- Il existe des traitements pour éradiquer *H. Pylori*.
 - des cancers gastrique.
 - intérêt d'un dépistage précoce.

L'helicobacter pylori




les schistosomes,

Provoquent des cancers du foie et de la vessie.



Carcinogènes  chimiques

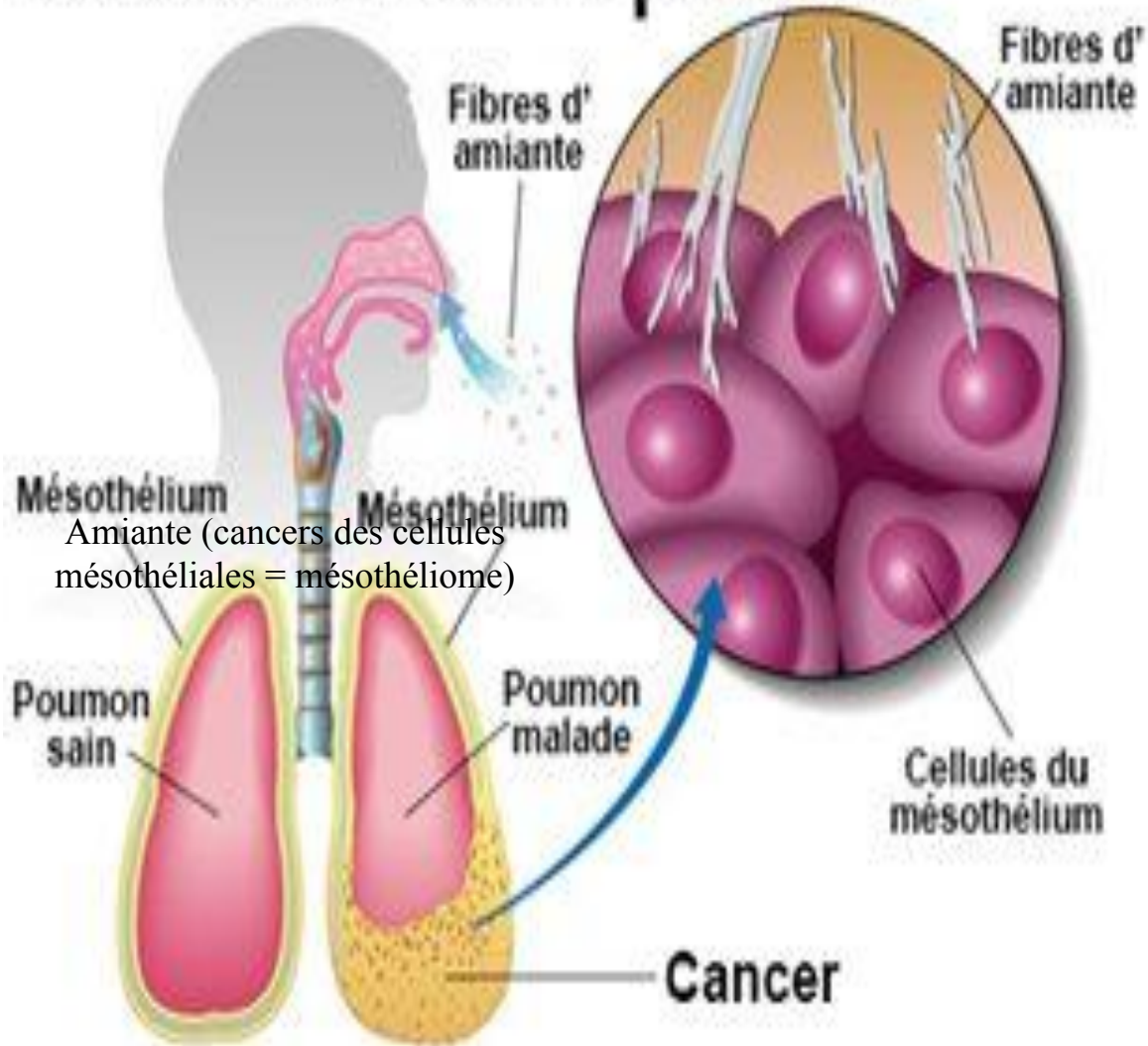
Carcinogènes chimiques à action directes

- Ne nécessitent aucune transformation préalable pour exercer leur pouvoir cancérigène
 - Amiante : isolant utilisé dans les bâtiments □ mesothéliome pleural 
 - Arsenic : □ agriculture (pesticide) cancers cutanés et pulmonaires
 - Agents alkylants □ médicaments provoquant des cancers pulmonaires , larynx , vessie.

Carcinogènes chimiques à action in directes

- Ne sont pas nocifs par eux-mêmes mais transformés dans l'organisme; ils donnent naissance à des métabolites qui sont cancérigènes.
 - Hydrocarbures aromatiques polycycliques:
 - Constituants naturels du charbon et du pétrole
 - Peuvent être issus de la combustion incomplète de matières organiques diverses telles que les carburants, le bois, le tabac... Dans l'environnement (air, eau, aliments...),
 - Colorants azoïques
 - Contaminations de la nourriture et additifs alimentaires
 - Aflatoxines : produit par *aspergillus flavus* .

Mésothéliome pleural



- **Agents physiques**



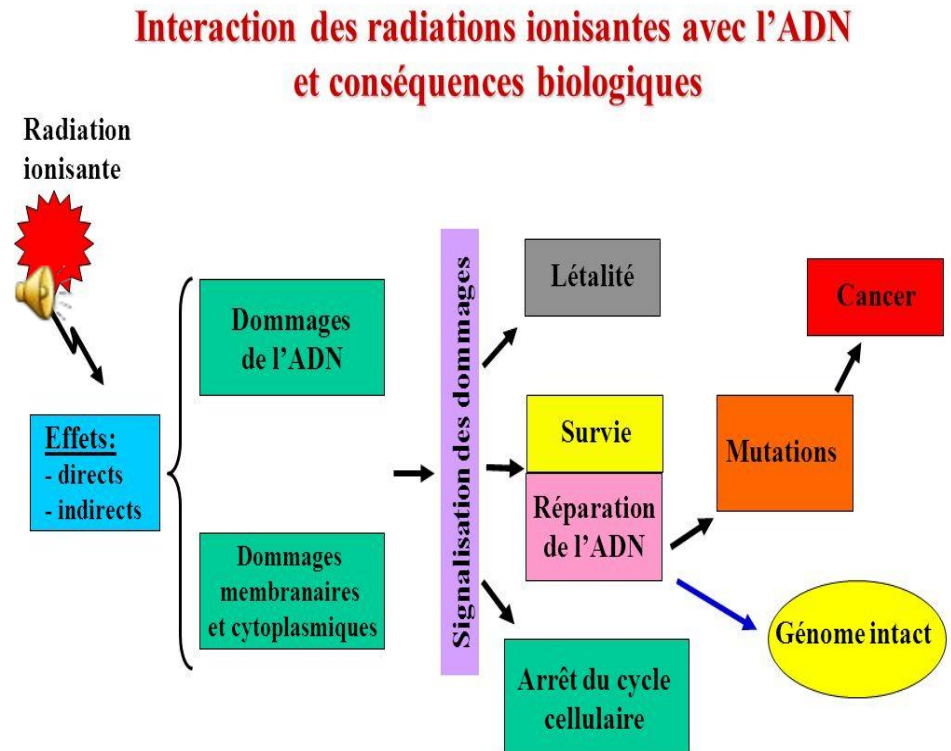
- Radiations ionisantes
- Ultraviolets

Agents physiques

- Radiations ultraviolets :
 - cancers de la peau surtout parties du corps exposées aux soleil:
 - marins , paysans , sujets a la peau claires .
- Radiations ionisantes
 - Radiothérapie : cancers de la thyroïde opéré irradiation du cou
 - Angiosarcomes du foie après utilisation de **thorotrast** (produit de contraste radiologique)
- Radioactivité : cancers de la thyroïde et leucémie chez les survivants **d'Hiroshima et Nagasaki.**
- Traumatisme répétés :
 - peuvent être aggravant en raison des remaniements inflammatoires et hémorragiques qu'ils suscitent □ tumeurs mélaniques

les radiations ionisantes

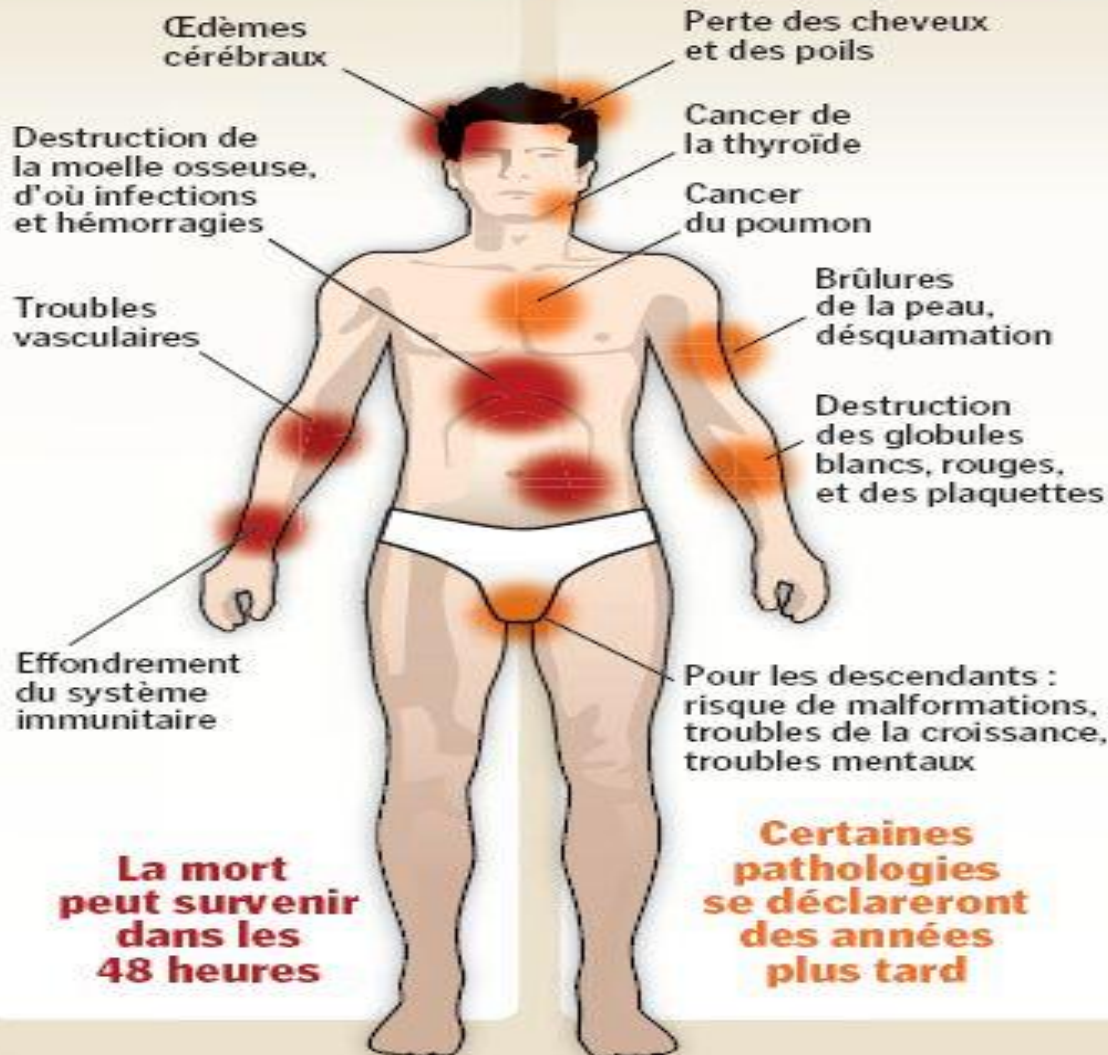
- Apparaissent systématiquement à partir d'une certaine dose, variable selon l'organe ou le tissu touché ;
- Sont d'autant plus sévères que la dose est élevée.
- Ce type d'effet s'observe lors des accidents nucléaires, comme:
 - EX: aux abords de la centrale de Tchernobyl.
- Favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.



LES EFFETS DES RADIATIONS NUCLÉAIRES

Forte exposition

Faible exposition



Les ouvriers de Tchernobyl morts dans le mois suivant la catastrophe ont reçu plus de **6 sieverts (Sv)***

Entre **4 et 4,5 Sv**
Décès de **50 %** des personnes exposées

0,5 à 2 Sv
Réactions légères, nausées, vomissements.

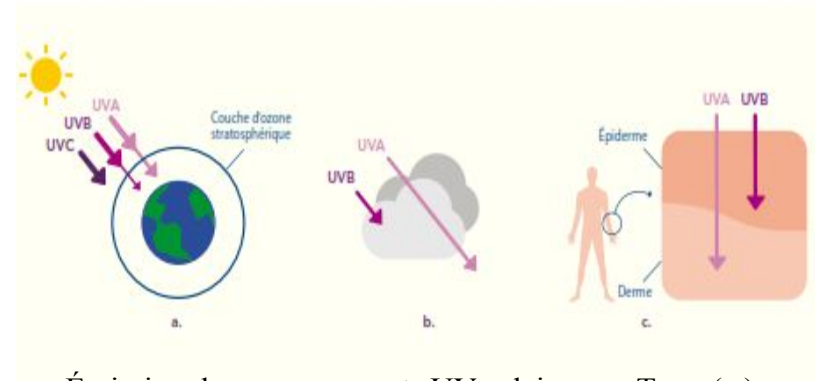
1 sievert
... par heure
Niveau détecté samedi autour de la centrale de Fukushima 1

Dose reçue par le corps entier en une seule irradiation. Les effets qui apparaissent obligatoirement chez toutes les personnes exposées

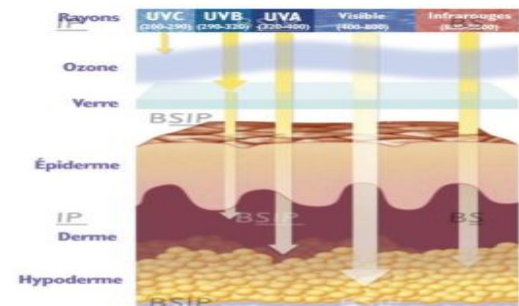
* Sievert, unité de mesure des radiations

rayonnements ultraviolets

- L'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV), du soleil ou artificiel (cabine UV) est le principal facteur des cancers de la peau:
 - Carcinomes (épidermoïde, basocellulaires)
 - Mélanome
- Les doses excessives d'UV agressent les cellules cutanées et peuvent provoquer des dommages irréversibles dans les gènes des cellules exposées:
 - ☐ des cassures de l'ADN, impossibles à réparer



Émission des rayonnements UV solaires sur Terre (a.), à travers les nuages (b.), et dans l'épiderme et le derme de la peau (c.).



N°: 005639_031

///

Le rayonnement solaire.

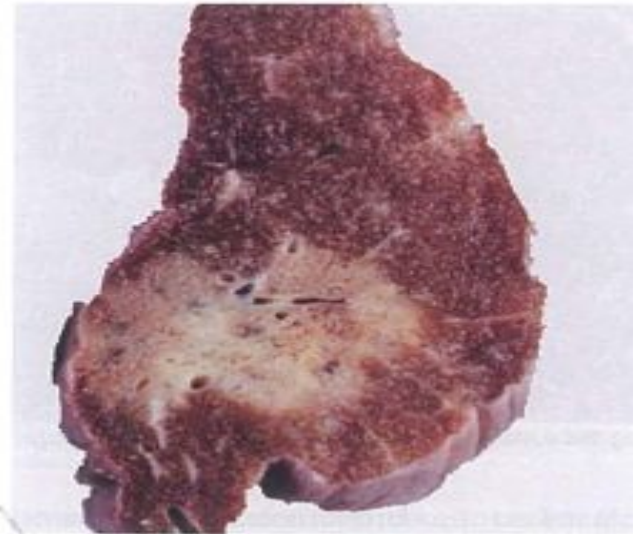
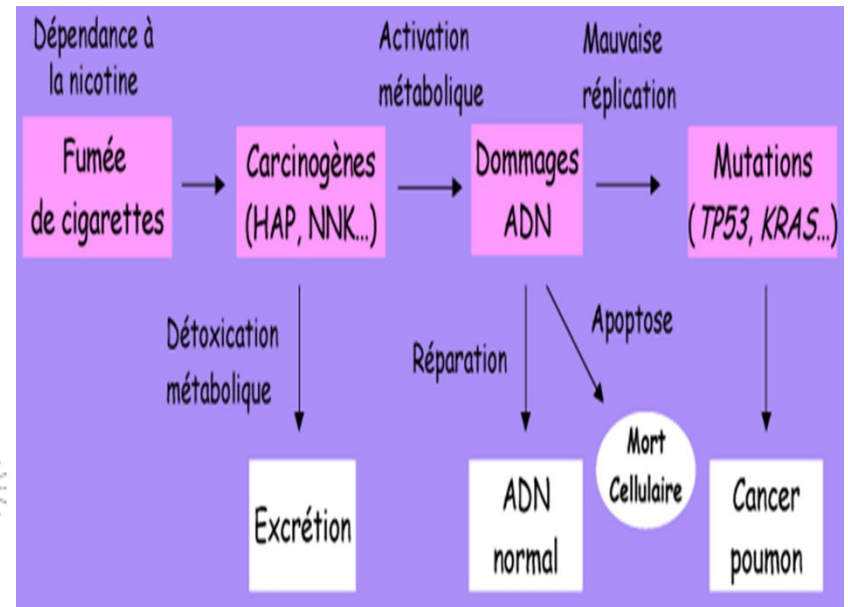
Schéma montrant la profondeur de pénétration de certains rayons solaires dans la peau.

Les facteurs de risque liés à l'hôte

- Les risques liés aux comportements
 - Tabac
 - Alcool
 - Habitudes alimentaires
- Facteurs hormonaux
- Facteurs génétiques et états précancéreux

Tabac


- Le tabac est associé aux cancers:
 - du poumon,
 - des voies aériennes supérieures,
 - du larynx,
 - du pharynx,
 - de l'œsophage (avec l'alcool),
 - de la vessie
 - du col utérin.
- Le tabac majore les autres facteurs de risque de cancer du poumon, ainsi que l'amiante, le radon, l'arsenic, le nickel et la pollution atmosphérique




Les risques liés aux comportements

- **La consommation d'alcool**
 - Le cancer du sein+++
 - Les cancers (colorectal, de la cavité buccale , du pharynx , du foie , de l'oesophage et du larynx) .
- **Les habitudes alimentaires**
 - L 'excès de viande rouge augmente le risque de cancer colorectal.
 - La présence de nitrites (conservateur) dans les charcuteries, semble contribuer à ce risque ;
 - L 'excès de sel et d'aliments salés expose à un sur-risque de cancer de l'estomac.
 - Des apports conséquents en fruits et légumes (au moins cinq par jour) est un facteur protecteur vis-à-vis des cancers des voies aérodigestives supérieures et de l'estomac.
Des apports en fibres (fruits et légumes, céréales complètes, oléagineux...), réduisent le risque de cancer du côlon et du rectum.
 - La consommation quotidienne de produits laitiers est associée à la prévention du cancer colorectal.
- **La sédentarité, L'absence d'activité physique, le surpoids et l'obésité**
 - Cancer du côlon, du sein (avant et après la ménopause) et de l'endomètre
 - cancer de l'oesophage , cancer du rein , du rectum, du pancréas


Facteurs hormonaux

- Chez la femme:
 - Œstrogènes : Agent promoteur et mitogène,
 - Cancer du sein
 - Cancer de l'endomètre
 - Cancer de l'ovaire
 - Traitement Hormonal Substitutif  chez la femme ménopausée
 - Cancer du sein
 - Cancer de l'endomètre
- Chez l'homme
 - Androgènes
 - Cancer de la prostate

Facteurs génétiques et états précancéreux


- Il existe des mutations génétiques transmissibles au sein des familles qui augmentent le risque de développer certains cancers : les mutations congénitales.
 - Ces mutations sont présentes dès la naissance et se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme.
- 
- Être porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer □ **une prédisposition génétique.**
 - Environ 5 % des cancers auraient une origine héréditaire,
 - > 80 gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés

États précancéreux


- Les états précancéreux sont des changements subis par les cellules qui les rendent plus susceptibles de devenir cancéreuses.
- Ces états ne sont pas encore cancéreux, mais les changements anormaux dans les cellules pourraient se transformer en cancer s'ils ne sont pas traités. 
- Exemples
 - Le **syndrome de Lynch**, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), est le type le plus courant de syndrome du cancer colorectal héréditaire. Un ou plusieurs polypes apparaissent dans le côlon ou le rectum.

Ces syndromes sont causés par un gène muté, ou modifié, qui peut être transmis.

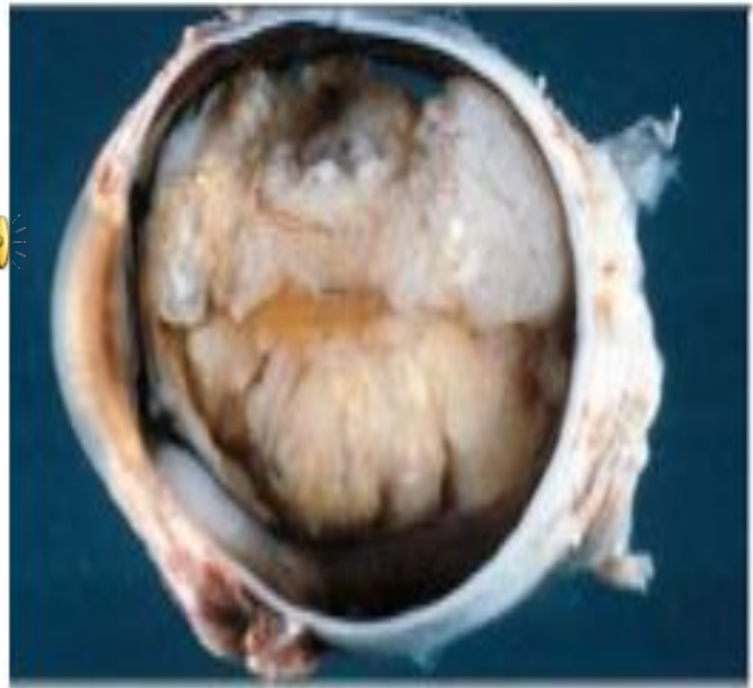
États précancéreux

- **Polypose rectocolique familiale**: Maladie autosomique dominante □ à la malignité par mutation du gène APC qui est un anti oncogène localisé sur 5q
- **Xeroderma pigmentosum** : Maladie autosomique récessive . Lésion épidermique de type verruqueuse confluyente parfois pigmentée dominant au visage et aux mains . Se transforme en carcinome épidermoïde ou mélanome sous l'influence des UV .
- **Maladie ostéogénique d'OLLIER** :  d'étiologie mal définie , la prolifération sous forme de chondrome □ Transformation en chondrosarcome .
- **Neurofibromatose de Von Recklinghausen** : maladie autosomique dominante se manifeste par des lésions polymorphes intéressant les téguments (naevus mélanique) et le tissu nerveux (neurofibrome) . La transformation en Schwannomes malins est possible .
- **Mélanome cutané**: une prédisposition familiale est impliquée dans 10 % des cas
Les gènes identifiés sont *CDKN2A* et *CDK4*.

Facteurs génétiques

- Le risque de développer un cancer est très élevé en cas :
 - De syndrome de Li-Fraumeni causé par des mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53*.
 - 70 % des hommes et p 100 % des femmes atteints de ce syndrome auront un cancer avant l'âge de 70 ans
 - Cancer du sein ,
 - Sarcomes osseux et des tissus mous 
 - Tumeurs cérébrales.
 - D'autres cancers, plus rares, ont toujours une origine héréditaire.
 - Exemples
 - Les rétinoblastomes (mutation du gène *RB1*),
 - Les tumeurs du rein (tumeur de Wilms due à une mutation du gène *WT-1*).
- Le risque de cancer du sein est élevé (40 % à 80 %) chez une femme porteuse d'une mutation sur le gène *BRCA1* ou du *BRCA2*,

. **rétinoblastome**: tumeur oculaire de l'enfant; transmise sur un mode autosomique dominant → gène de susceptibilité **Rb1**




Rétinoblastome

Conclusion

Plusieurs facteurs sont incriminés dans la genèse des cancers

soit exogènes (produit par l'environnement)

Les facteurs exogènes	Exemples de facteurs	Exemples de cancers
Alimentation	trop pauvre en fibres et trop riche en lipides	côlon
	alcool	gorge, œsophage, foie
Agents physiques	UV, rayons X, radioactivité	peau (rayons UV)
Agents chimiques	amiante 	plèvre
	benzène	leucémie (sang)
	hydrocarbures polycycliques aromatiques	poumons
	trichloréthylène	reins
Agents infectieux	virus	cancer du col de l'utérus (papillomavirus)
Tabac	goudrons	voies respiratoires, ORL, vessie

soit endogènes (provenant de l'organisme).

- Facteurs héréditaires et génétiques
- Facteurs hormonaux
- Facteurs immunitaires

Conclusion

- Différents facteurs de risque conduisent au développement d'un cancer:
 - Facteurs chimiques ,
 - Facteurs physiques,
 - Viraux
 - Héréditaires :
 - Ces facteurs génétiques sont responsables de prédispositions familiales aux cancers,
 - Un test génétique est envisagé lorsque le risque de cancer d'origine génétique est particulièrement élevé. Il permet de rechercher une ou plusieurs mutations sur des gènes de prédisposition et d'évaluer les risques pour la personne de développer un cancer dans un contexte de famille à risque.