

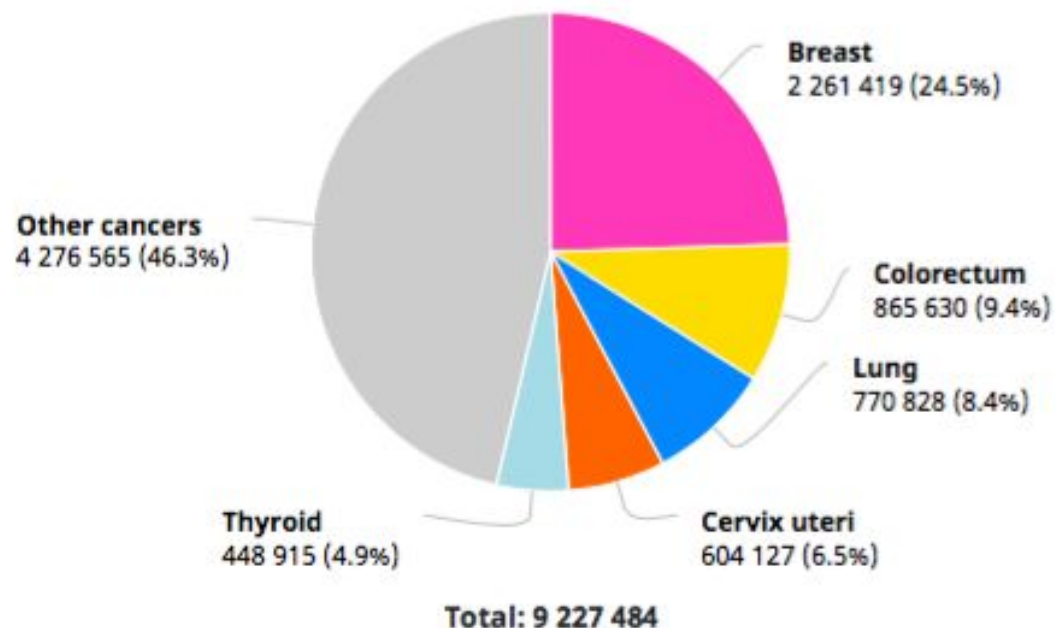
# Objectifs

- Connaitre l'épidémiologie des cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme (incidence, mortalité, prévalence) à l'échelle mondiale, en Afrique et en Algérie (registres des cancers).
- Connaitre les mécanismes de la cancérogénèse.
- Connaitre les principales caractéristiques des lésions tumorales.
- Connaitre les facteurs de risque des cancers les plus fréquents.

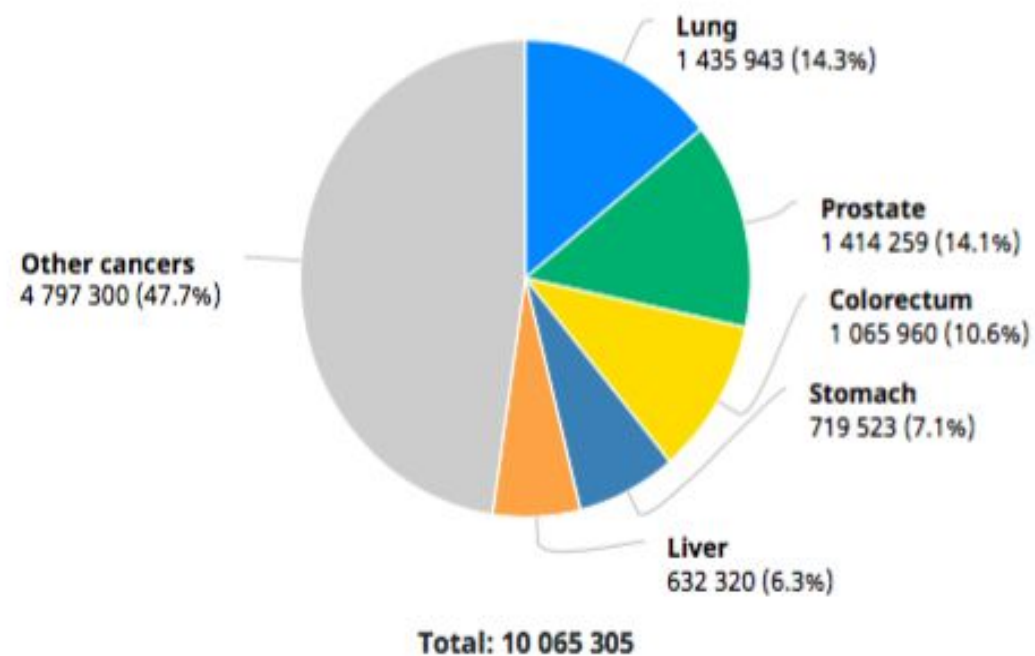
# **Epidémiologie des cancers**

# Epidémiologie: Fréquence

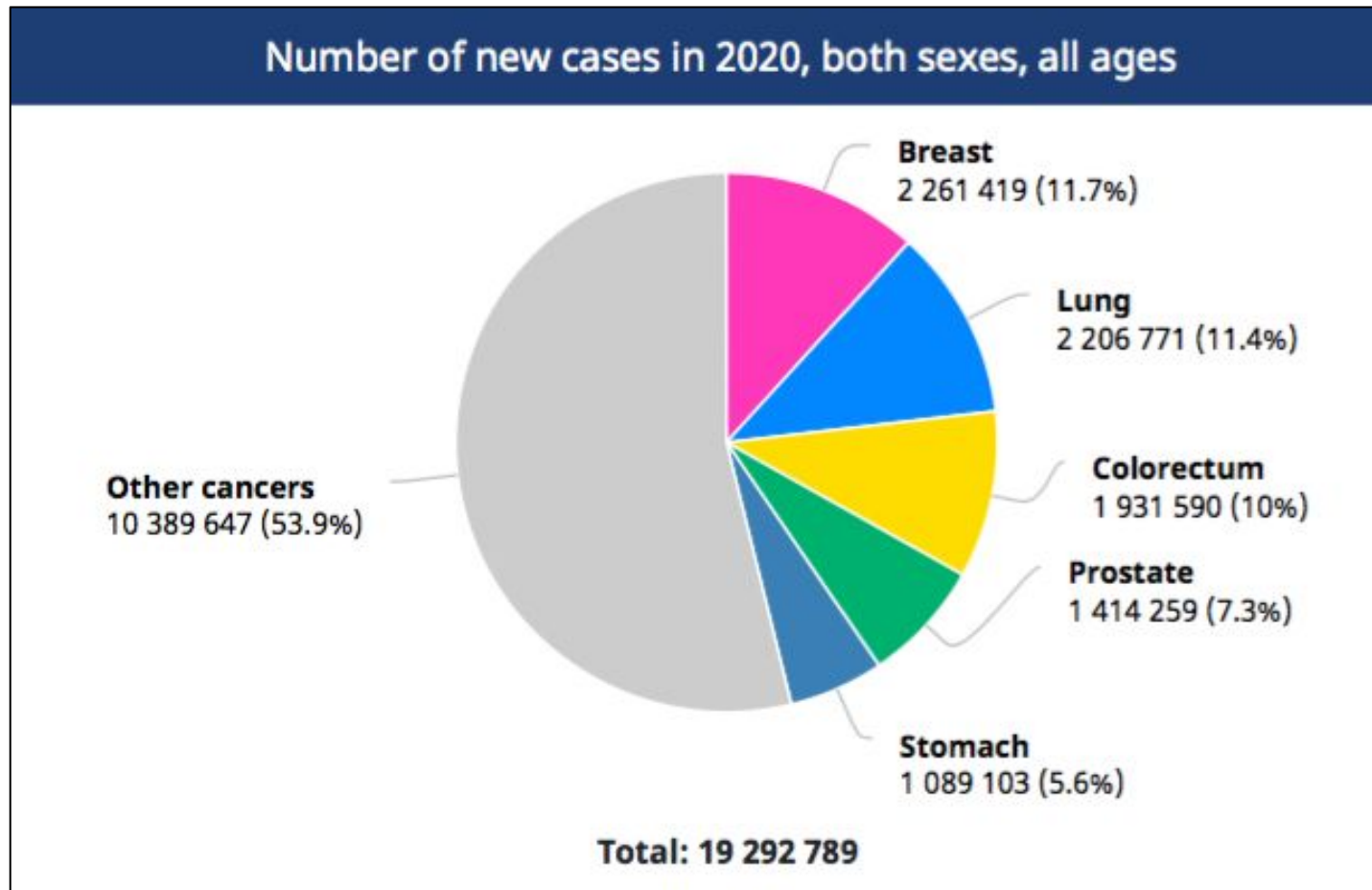
Number of new cases in 2020, females, all ages



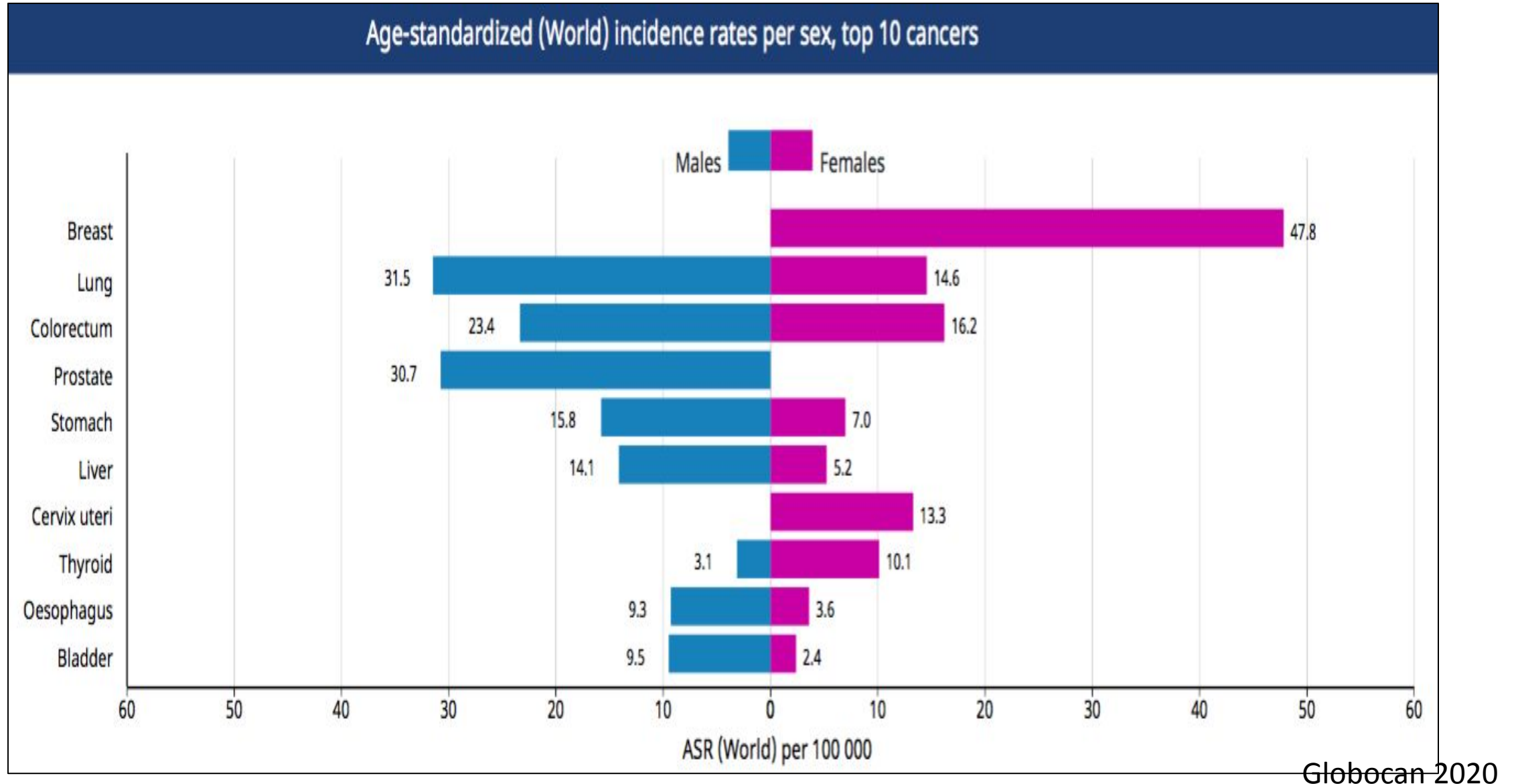
Number of new cases in 2020, males, all ages



# Epidémiologie des cancers : fréquence

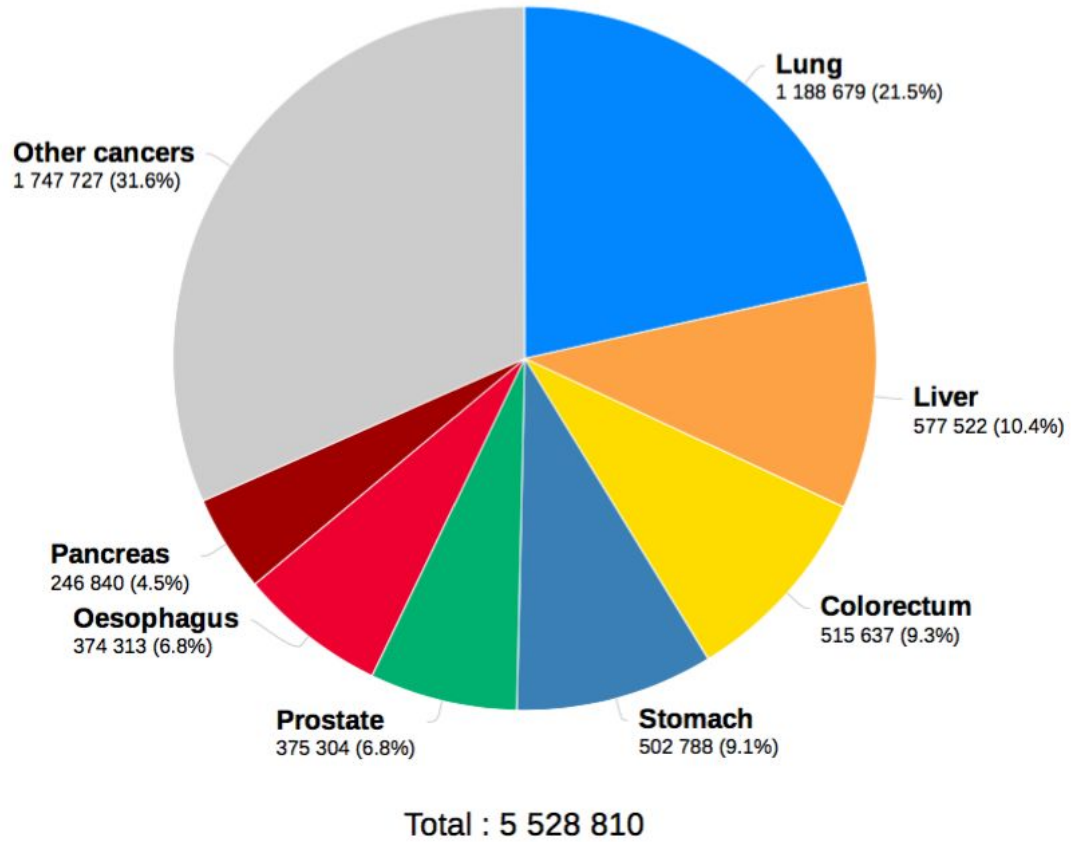


# Epidémiologie des cancers : Incidence

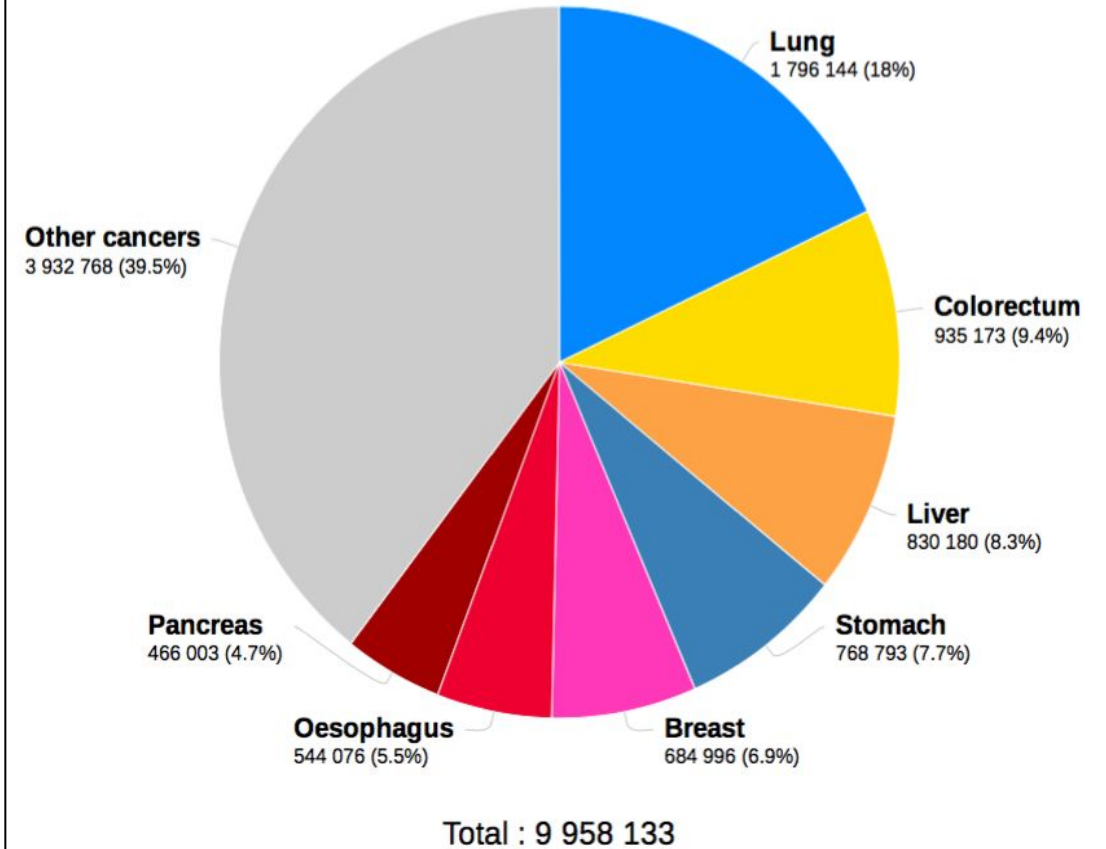


# Epidémiologie: mortalité

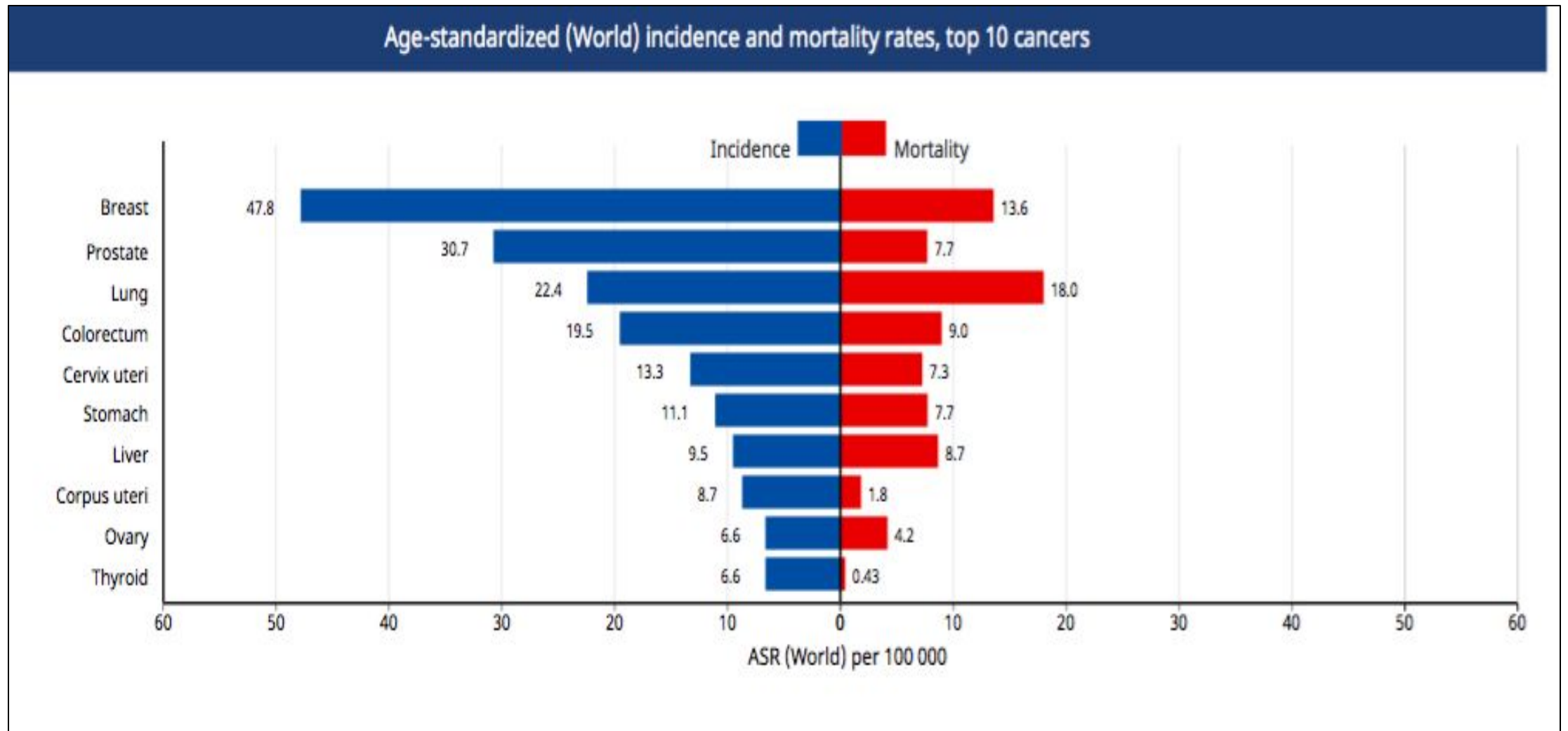
Estimated number of deaths in 2020, worldwide, males, all ages



Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages

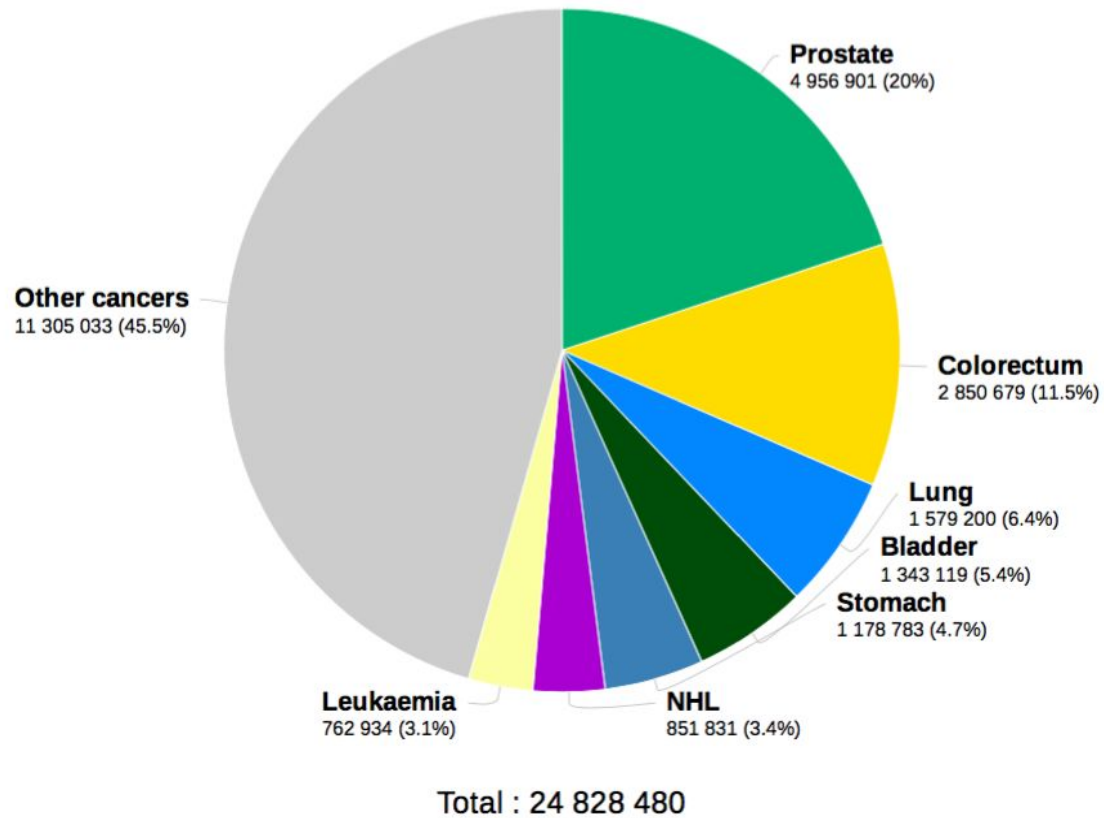


# Epidémiologie: mortalité

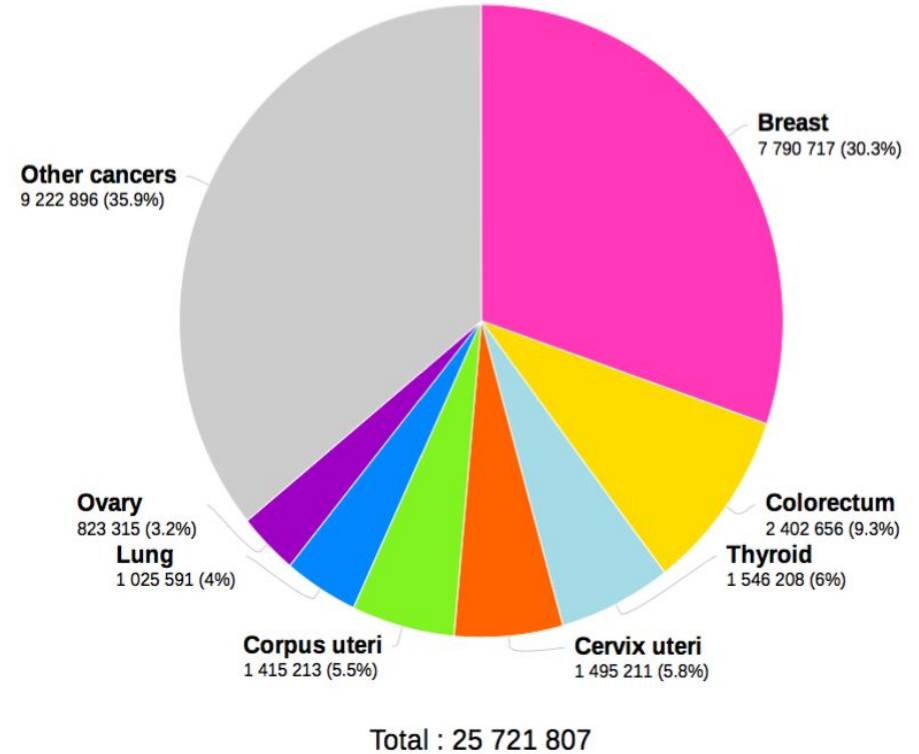


# Epidémiologie: prévalence

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, worldwide, males, all ages

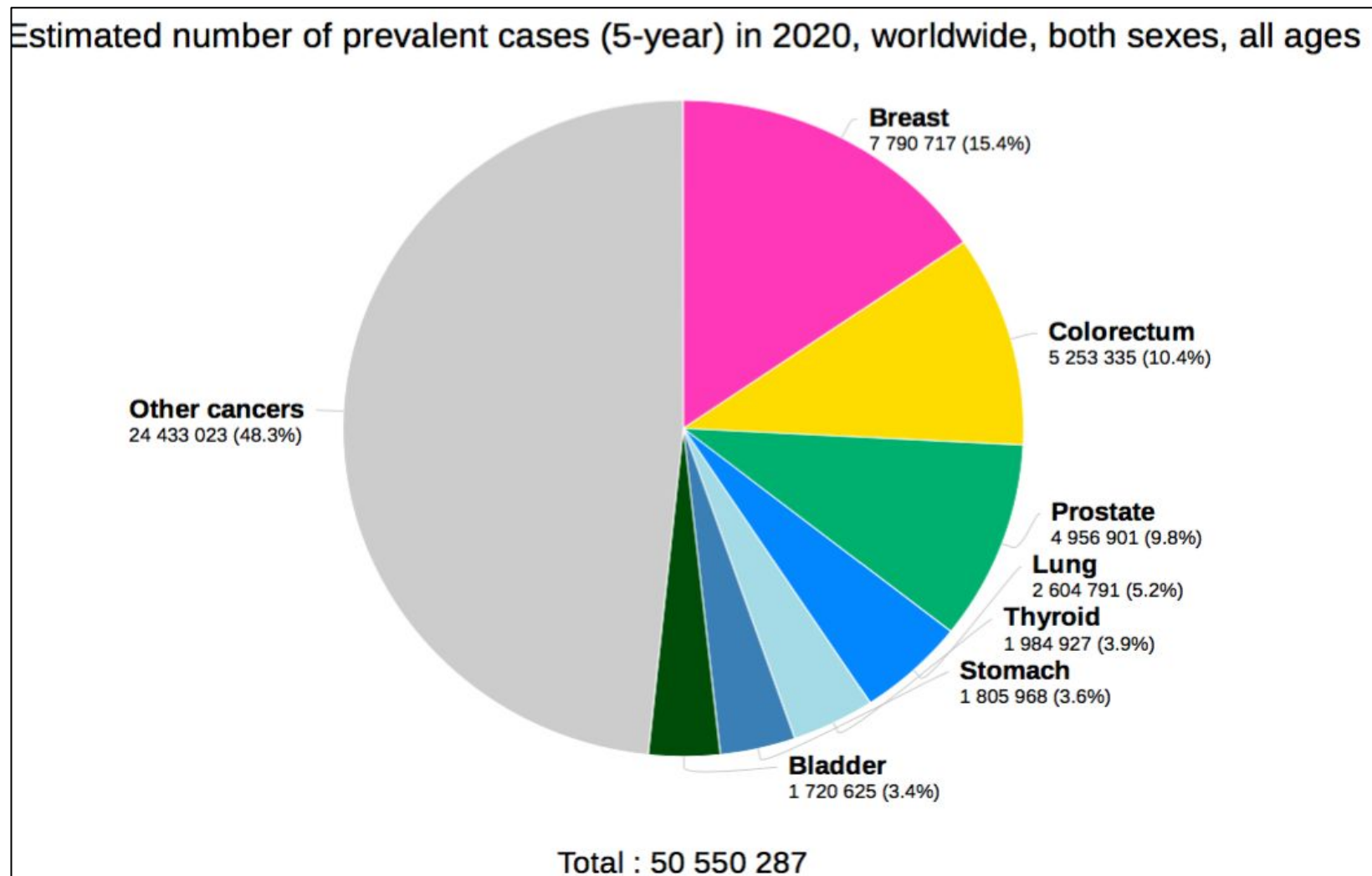


Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, worldwide, females, all ages



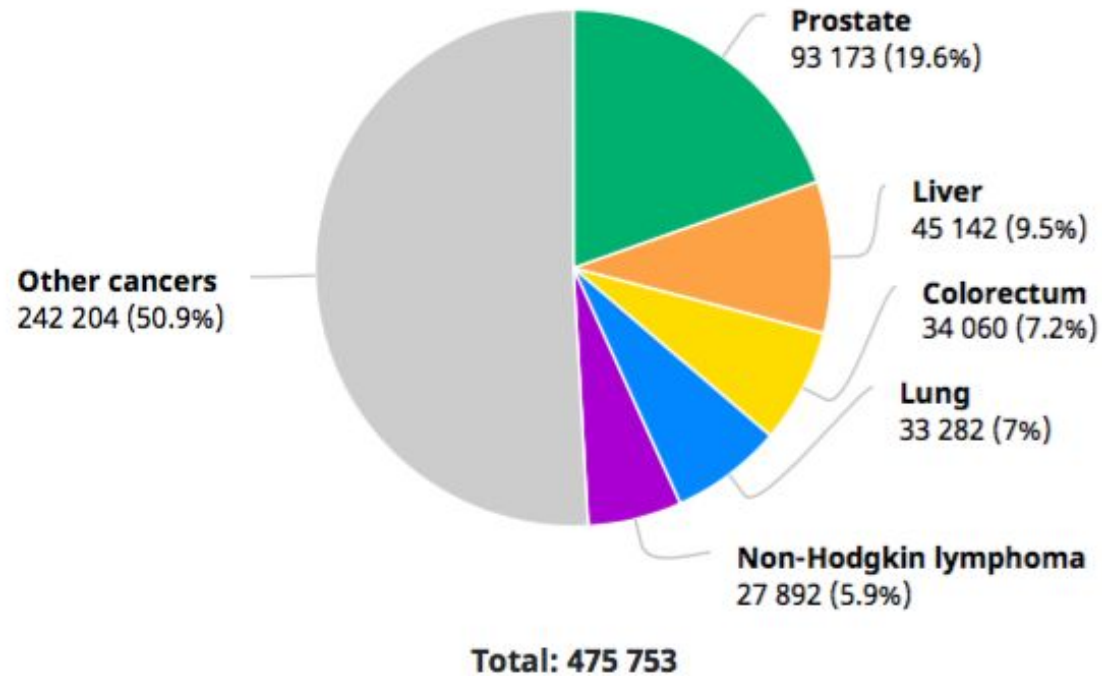


# Epidémiologie: prévalence

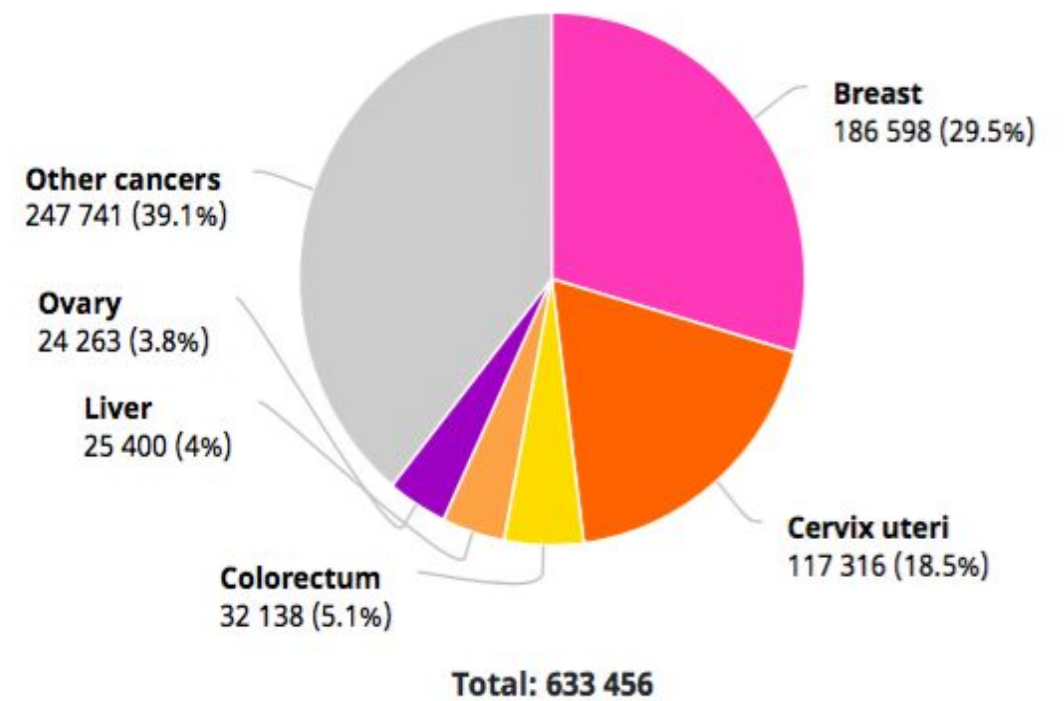


# Epidémiologie des cancers : Incidence Afrique

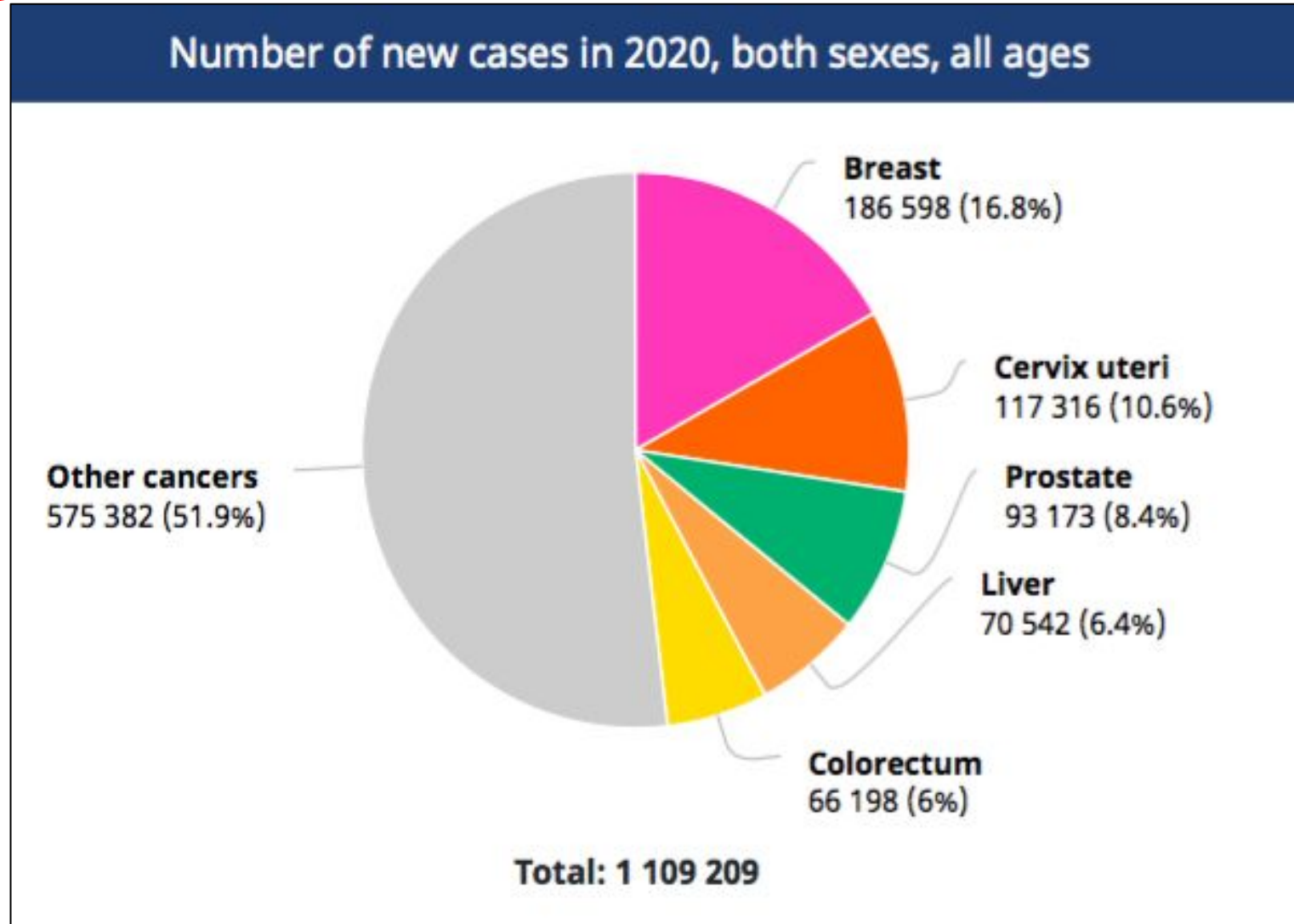
Number of new cases in 2020, males, all ages



Number of new cases in 2020, females, all ages



# Epidémiologie des cancers : Incidence Afrique



# Epidémiologie des cancers : Algérie

L'amorce de la transition démographique

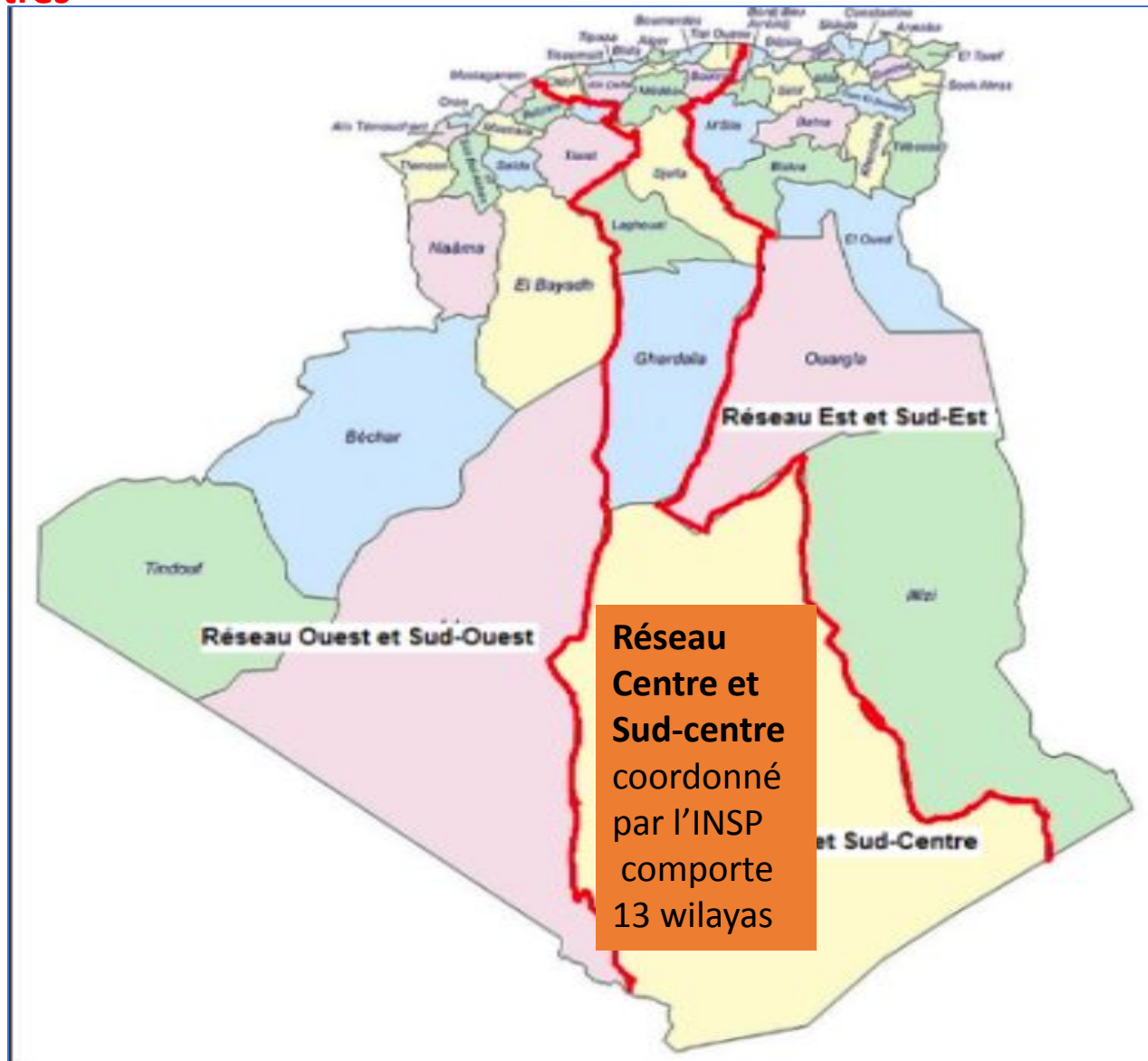
- L'augmentation de l'espérance de vie
- La transformation de L'environnement
- Les changements de mode de vie

# Epidémiologie des cancers : Algérie

Le réseau national des registres

## Réseau Ouest et Sud-ouest

coordonné par le Registre de Cancer d'Oran  
comporte 15 wilayas



Réseau  
Centre et  
Sud-centre  
coordonné  
par l'INSP  
comporte  
13 wilayas

Réseau Est et Sud-est  
coordonné par le Registre  
de Cancer de Sétif  
comporte 20 wilayas

# Le réseau national des registres

**Tab.4 : Données d'incidence des principales localisations (Réseau Est et Sud est), année 2017, chez la femme.**

Localisation	Nombre de cas	Taux Brut / 100 000 h	Taux Standardisé / 100 000 Pop. Réf. mondiale	% Autres cancers
Sein	4126	61,9	73,4	42,4
Colo-rectum	1060	15,9	19	10,7
Thyroïde	713	10,7	12,3	7,7
Estomac	307	4,6	5,3	3,1
Col de l'utérus	280	4,2	5,5	3,2
Vésicule biliaires	193	2,9	4,1	2,3
LNH	187	2,7	3,4	2,1
Leucémies	173	2,5	3,0	2,1

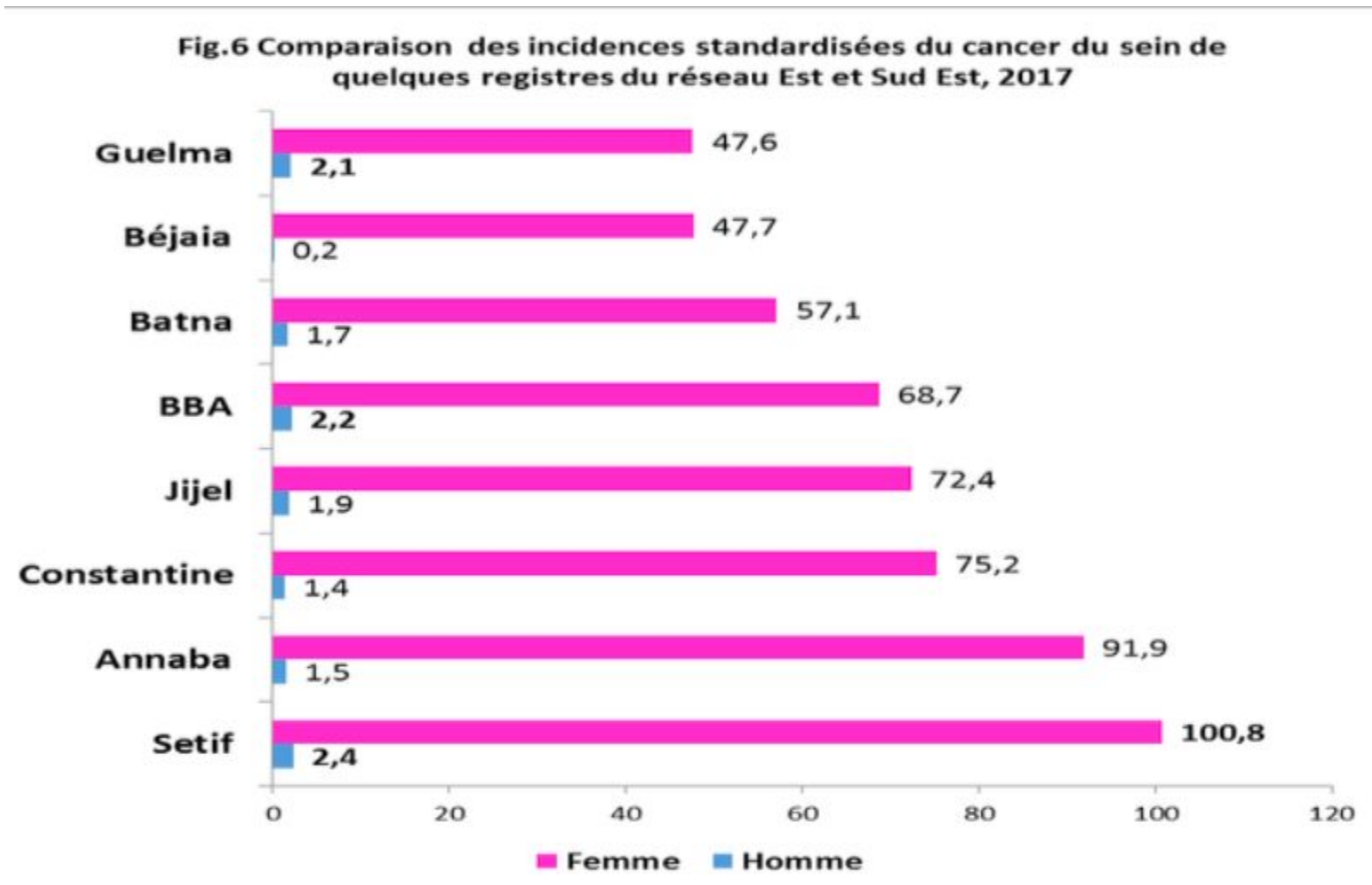


# Le réseau national des registres

**Tab.5 : Données d'incidence des principales localisations du Réseau Est et Sud Est, année 2017, chez l'homme.**

Localisations	Nombre de cas	Taux brut 100 000 h	Taux standardisé/ 100 000 Pop Réf. monde	% Autres cancers
Poumon et bronches	1357	17,2	22	16,6
Colo-rectum	1267	16,1	19,9	14,6
Prostate	1194	13,7	17,9	14,6
Vessie	682	8,5	11,9	8,3
Estomac	528	6,8	9,1	6,5
Leucémies	344	4,2	5,0	4,2
LNH	327	4,1	4,8	4,0
NPC	321	4,0	5,1	3,9
Larynx	169	2,2	2,9	2,1

# Le réseau national des registres





# Epidémiologie des cancers : Incidence

## Algérie

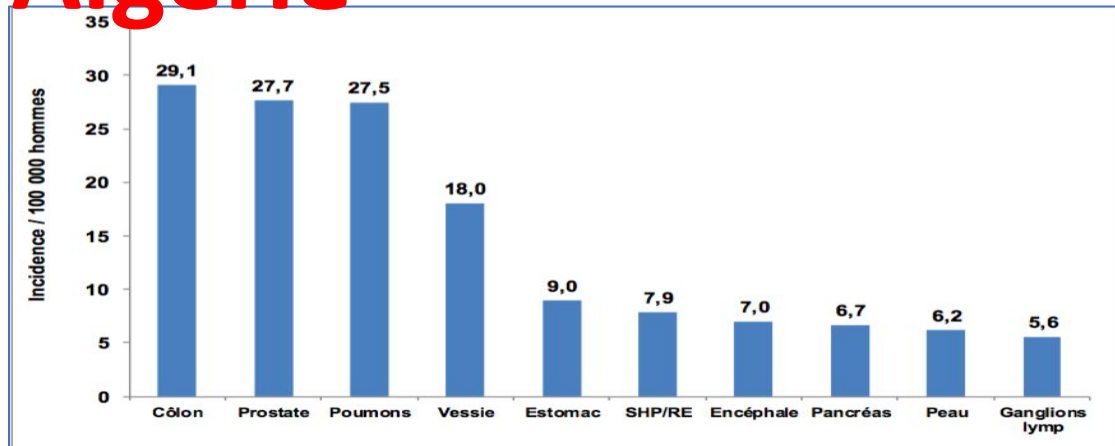


Figure 3: Localisations cancéreuses les plus fréquentes (taux d'incidence brute)  
Hommes – Alger 2018

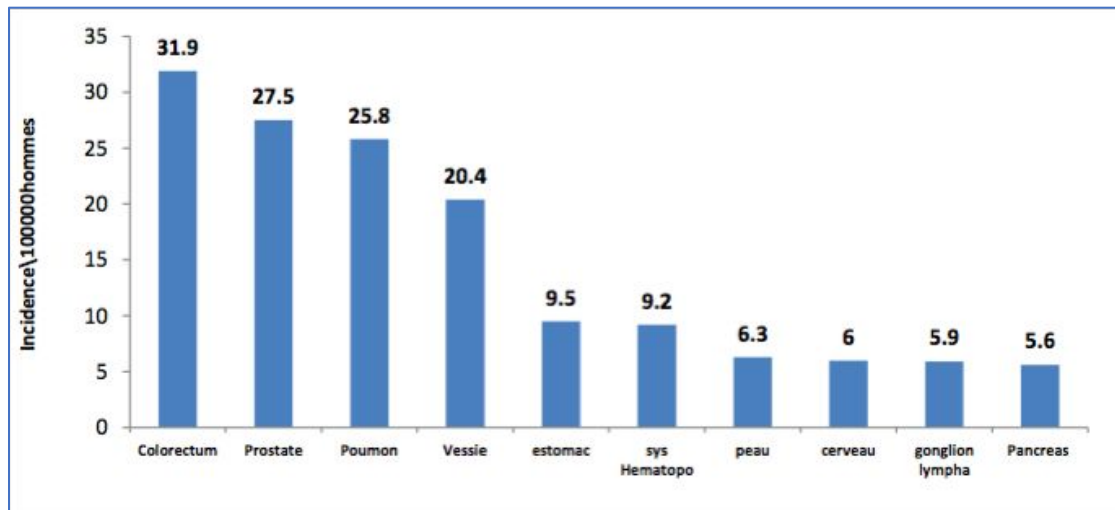


Figure 2: Localisations cancéreuses les plus fréquentes – Hommes – Alger 2017

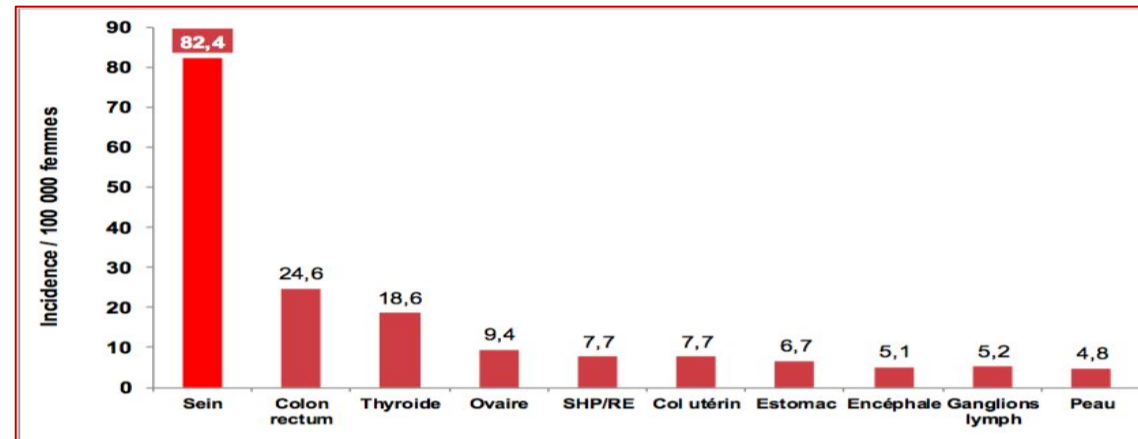


Figure 7: Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes  
(Taux d'incidence brute) – Alger 2018

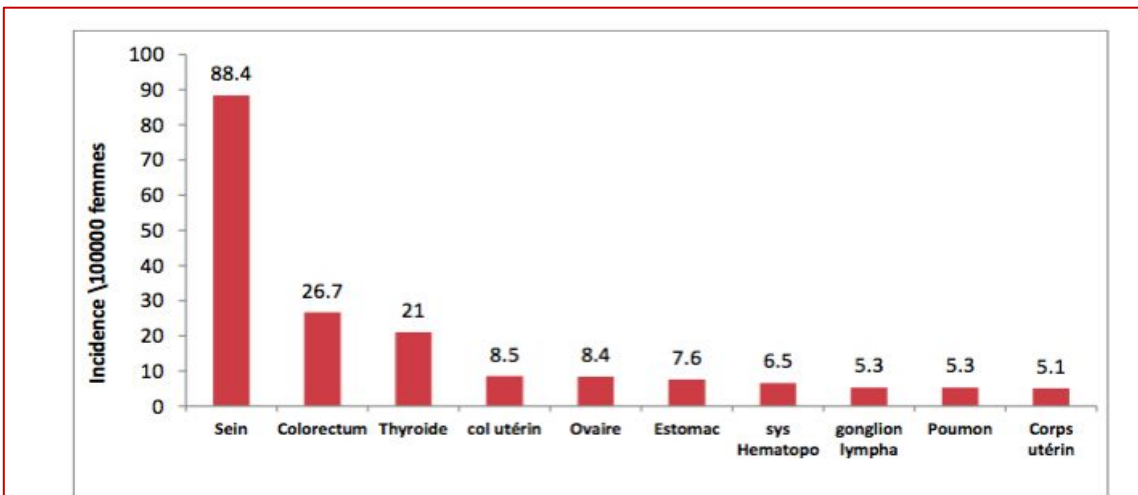
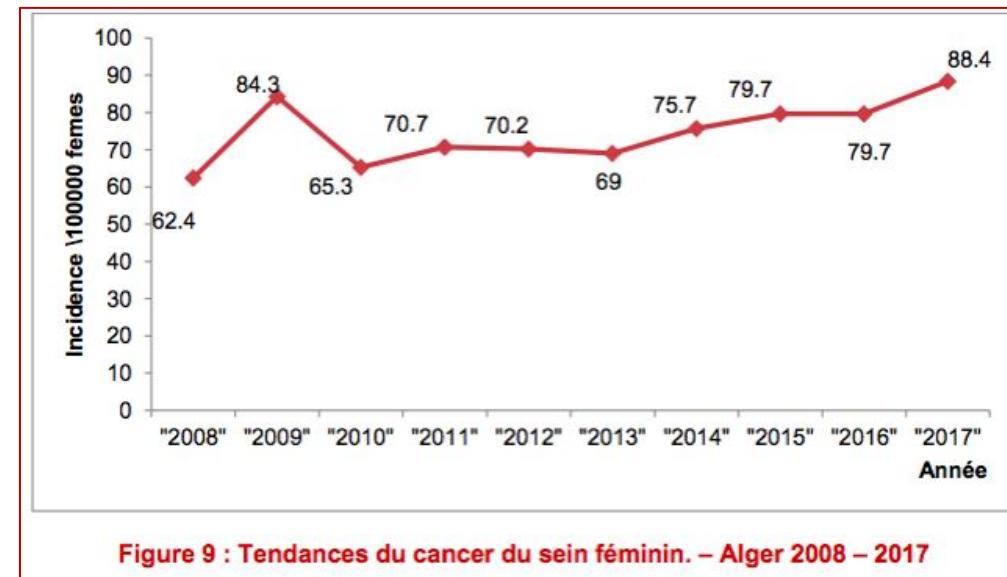
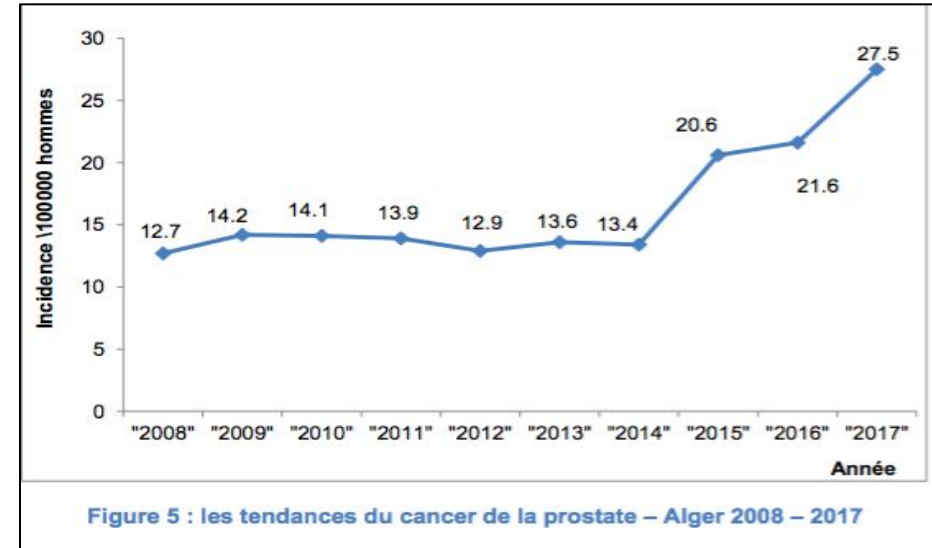


Figure 8: Les localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes – Alger 2017




# Epidémiologie des cancers : Incidence

## Algérie



# Epidémiologie

## Incidence globale du Cancer en Algérie, 2015

	Effectif	Taux Brut	Taux standardisé
	16748	100.2	109.2
	25122	111.8	119.8
	41870	106	114.5

Cancer du sein : 65,2  
Colo-rectaux: 16.5  
Col utérin: 10.2



Hamdi Cherif M et al . Les cancers en Algérie Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer ,2015.

# Cancérogenèse

- \* Histoire naturelle du cancer**
- \* Biologie des cellules cancéreuses**

- Cancer : (latin) = crabe; prolongement de la tumeur autour de sa surface ressemblent aux pattes de crabe.
- Cancer : maladie de l'ADN

# L'histoire naturelle d'un cancer

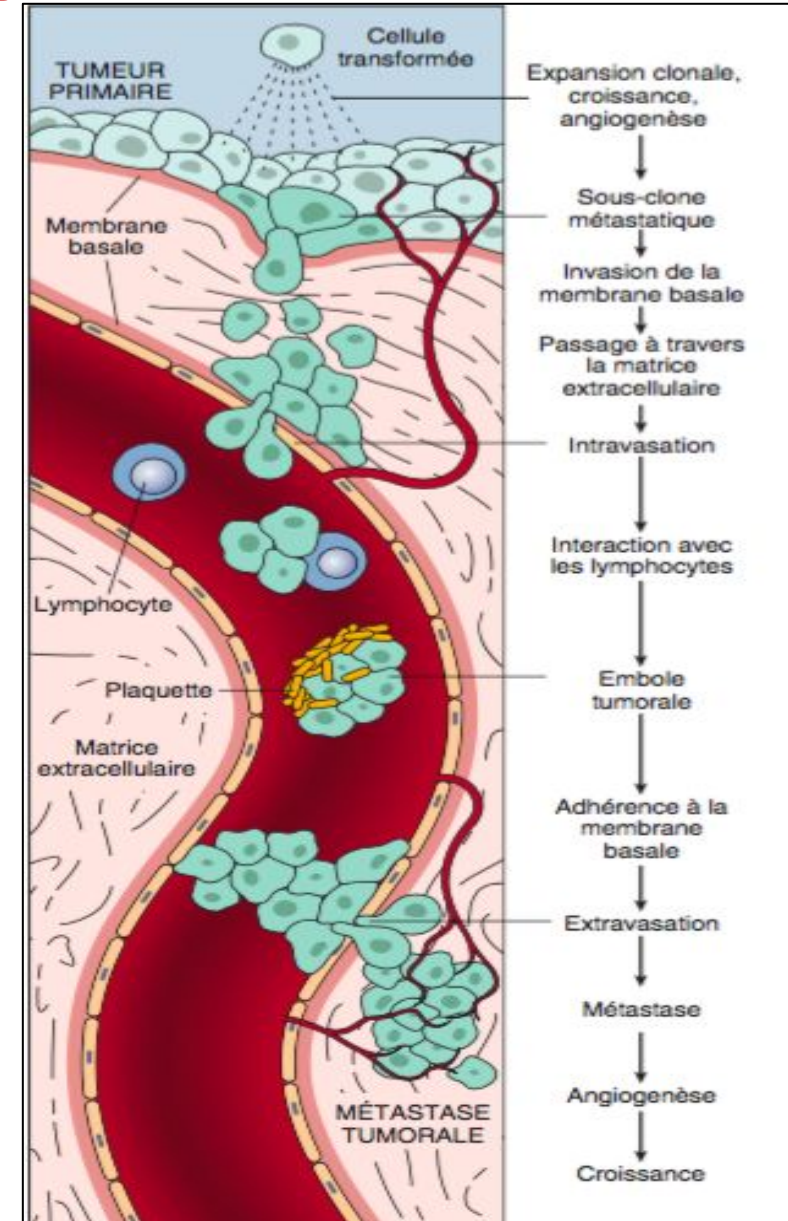


1/La transformation cancéreuse d'une cellule normale.

2/L'expansion clonale de la cellule cancéreuse.

3/La croissance de la masse tumorale qui devient cliniquement détectable et l'invasion locale avec envahissement loco-régionale.

4/ La dissémination des cellules cancéreuses à distance du foyer tumoral initial et la formation de foyers tumoraux secondaires = les métastases



# L'histoire naturelle d'un cancer

1/La transformation cancéreuse d'une cellule normale.

La carcinogénèse est l'ensemble de phénomènes pathologiques, génétiques et épigénétiques, complexes conduisant à la transformation d'une cellule normale en cellule maligne.

**Initiation tumorale** : Atteinte **génotoxique** par un cancérigène ( physique, chimique...)

C'est un phénomène **irréversible**

Elle résulte de l'activation d'un proto-oncogène, ou l'inhibition d'un gène suppresseur de tumeur par l'action d'un facteur cancérigène.

**Promotion** :-Processus **épigénétique** (*atteinte non génotoxique*) par un cancérigène (dit promoteur tumoral

-C'est la stimulation de la prolifération des cellules initiées, phénomène **réversible**.

**Progression**: L' acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, de perte de la différenciation, de l'invasion locale et métastatique.

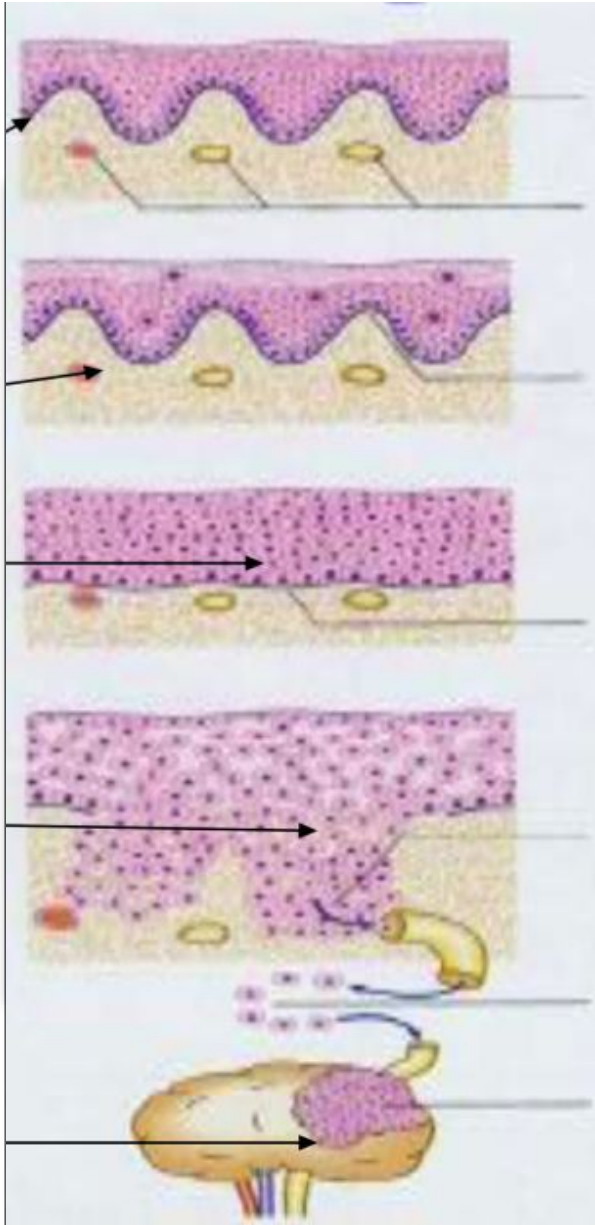
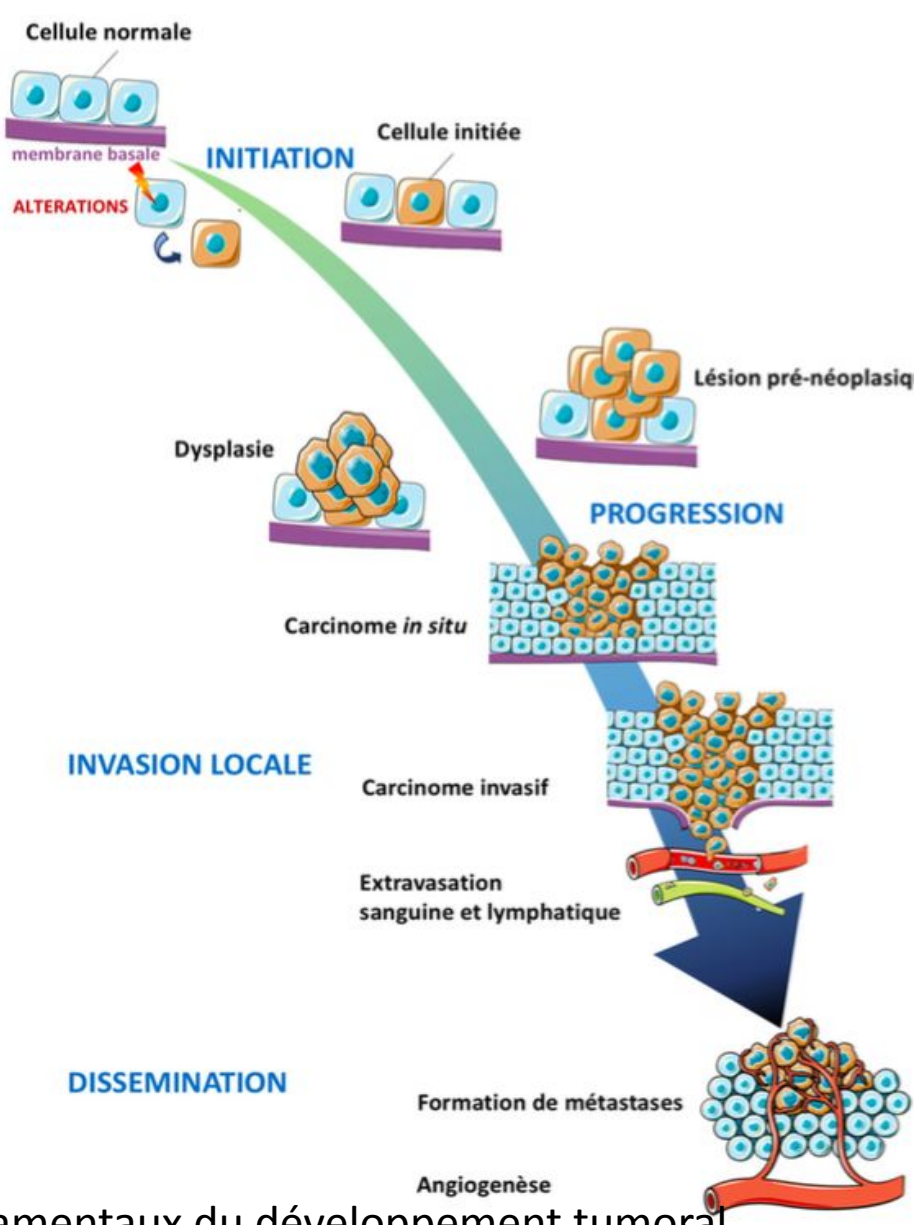
## Étapes de l'évolution d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) :

- La plupart des **carcinomes** débutent par une phase de prolifération intra-épithéliale, puis deviennent invasifs lors du franchissement de la membrane basale.
- Les cancers non épithéliaux sont **d'emblée invasifs**, à l'exception des mélanomes qui peuvent présenter une phase initiale intra-épidermique et des séminomes testiculaires qui font le plus souvent suite à une néoplasie germinale intratubulaire.



# Étapes de l'évolution d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) :

Anomalie	Architecture tissulaire	Cytologie
Dysplasie	Augmentation de la densité cellulaire, diminution de la différenciation cellulaire, anomalies de la polarité cellulaire, désorganisation de l'épithélium.	Mitoses en nombre augmenté, augmentation des rapports nucléo-cytoplasmiques, anisocytose et anisocaryose

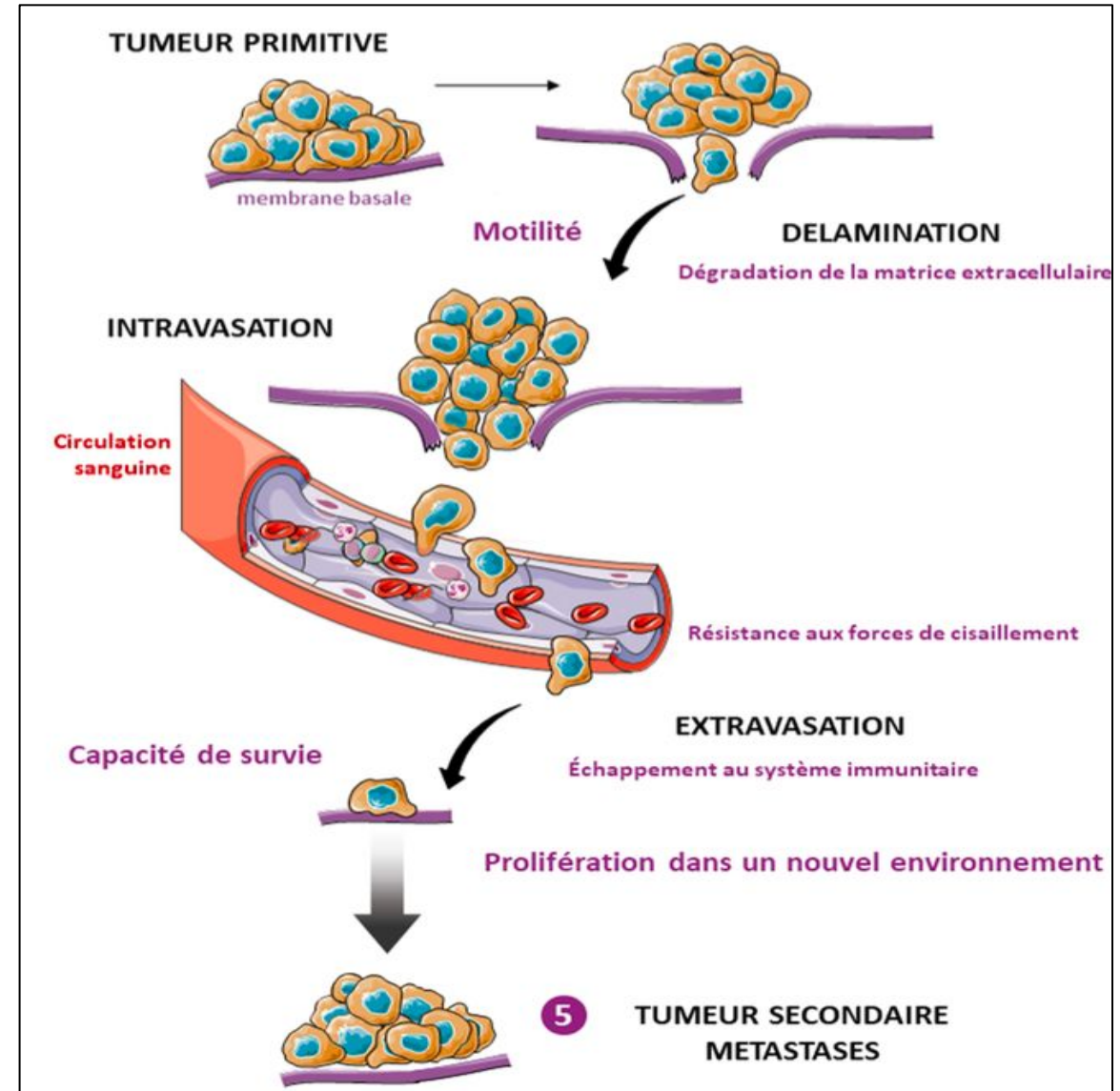


D'après Julie Lemaire et al 2020. Aspects fondamentaux du développement tumoral

# Étapes de l'évolution d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) :

\*Interaction des cellules cancéreuses avec les composants de **la matrice extra-cellulaire** et notamment les membranes basales :

une caractéristique morphologique de nombreuses tumeurs est la présence de cellules moins bien différenciées au niveau du front d'invasion.



# Étapes de l'évolution d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) :

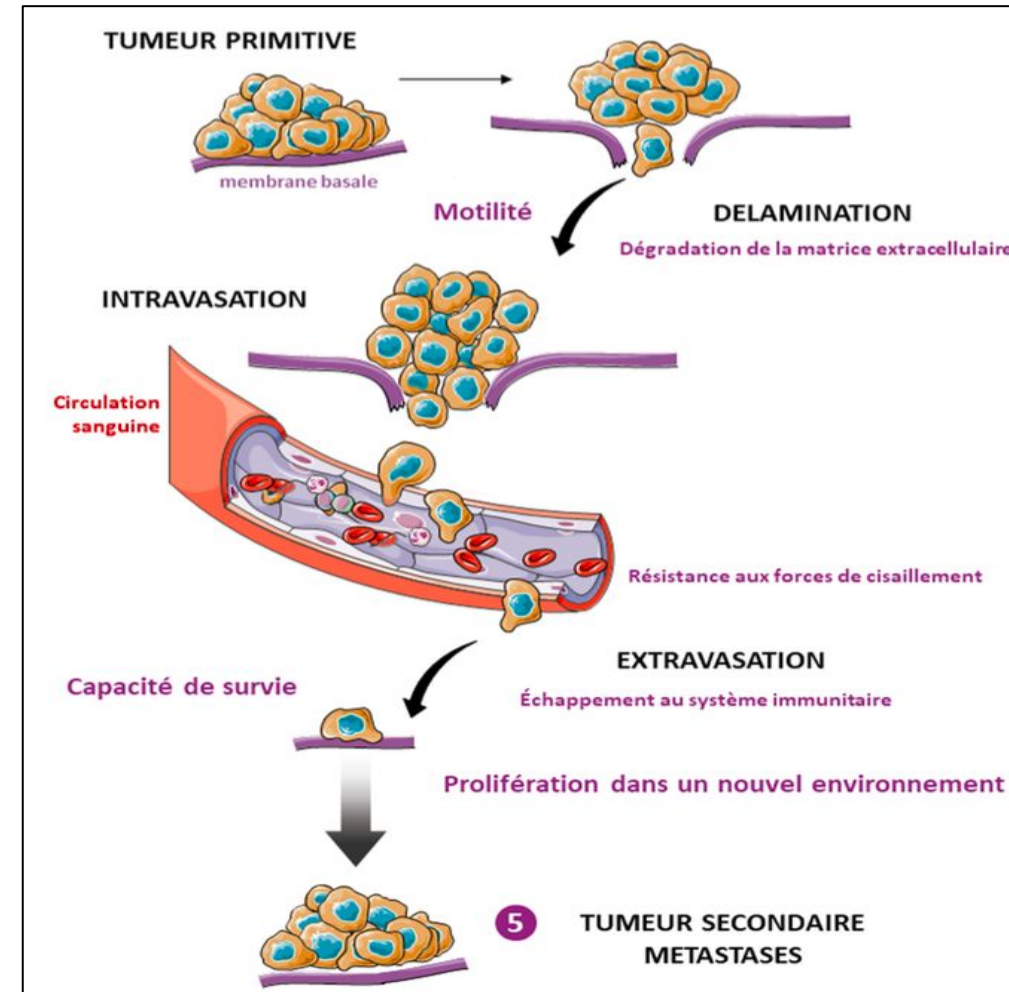
Molécules en cause:

**Protéines de la matrice extracellulaire**

**Intégrines:** fibronectine, collagène, thrombospondine (en rapport avec les récepteurs membranaires)

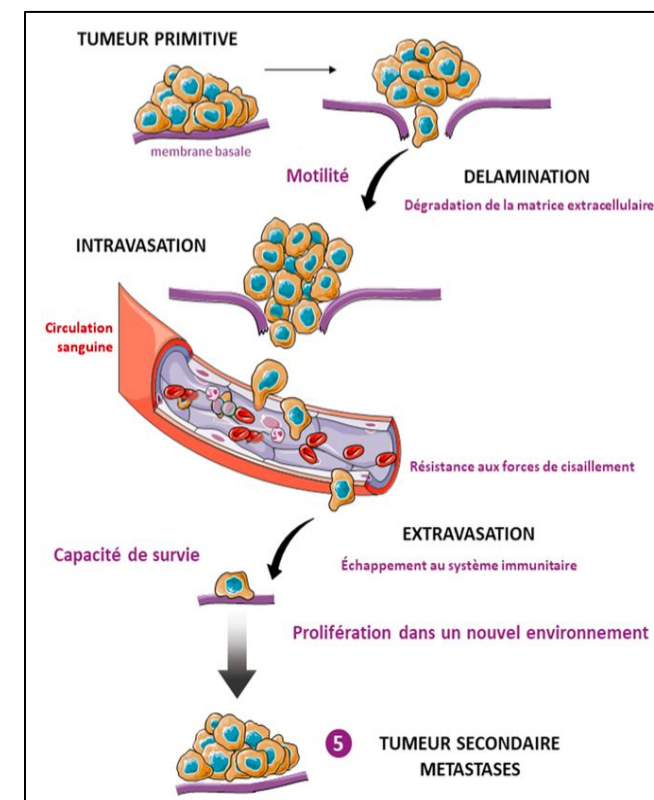
**Protéines exprimées par les cellules voisines**

- Cadhérines: protéines transmembranaires reconnaissent les cellules voisines grâce à des molécules intracellulaires de liaison ( $\beta$  caténines reliées au cytosquelette)
- Elles contribuent à une meilleure adhérence des cellules entre elles
- **Gènes codant pour ces molécules d'adhérence = gènes suppresseurs de tumeurs**



# L'histoire naturelle d'un cancer

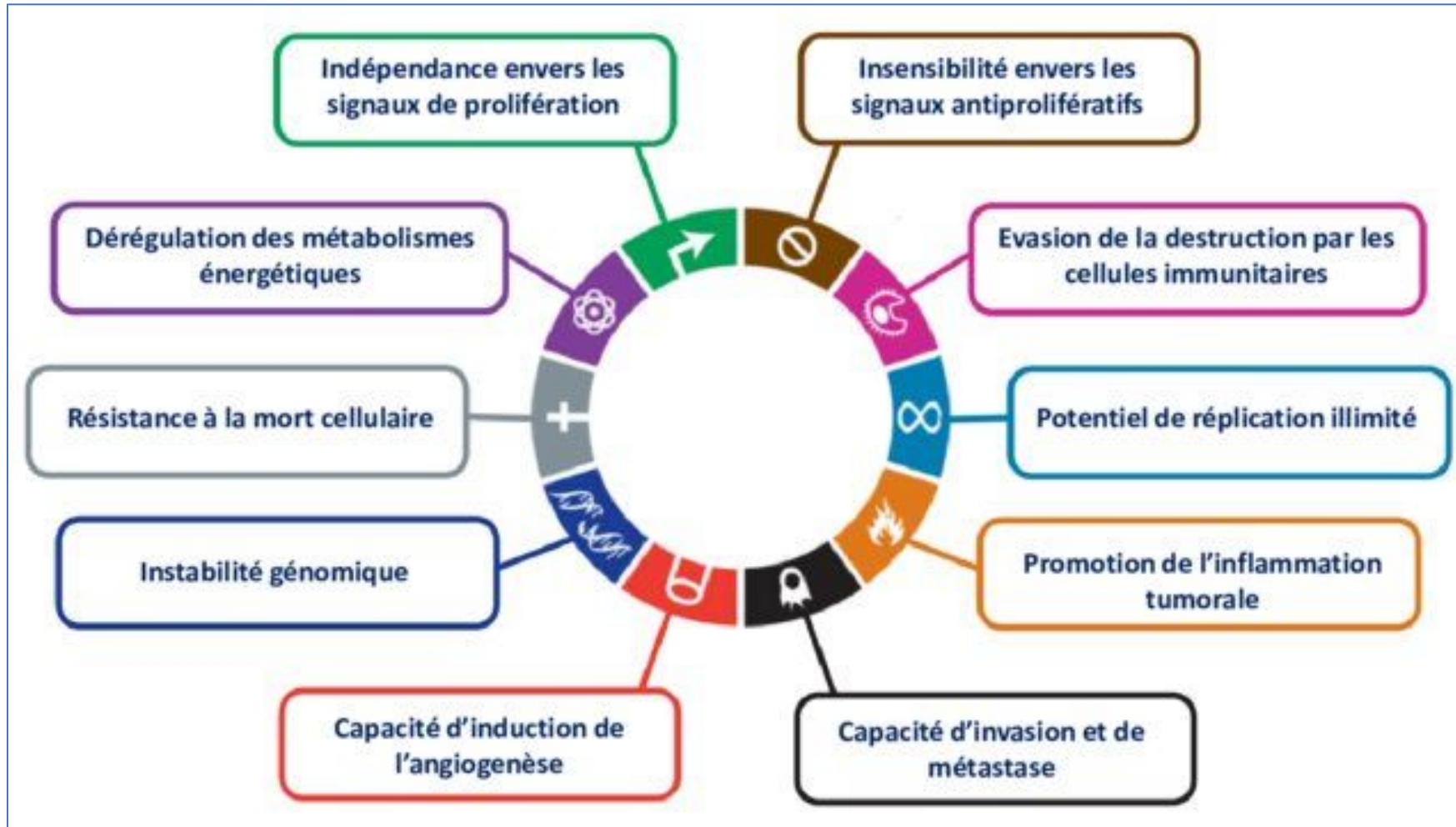
- Détachement cellulaire et invasion de la matrice extracellulaire.
- Intravasation (passage des cellules dans le courant sanguin ou lymphatique)
- Survie dans la circulation (agressions mécaniques , les cellules immunitaires)
- Extravasation
- Invasion d'un nouveau territoire, prolifération et angiogenese





# Biologie de la cellule cancéreuse

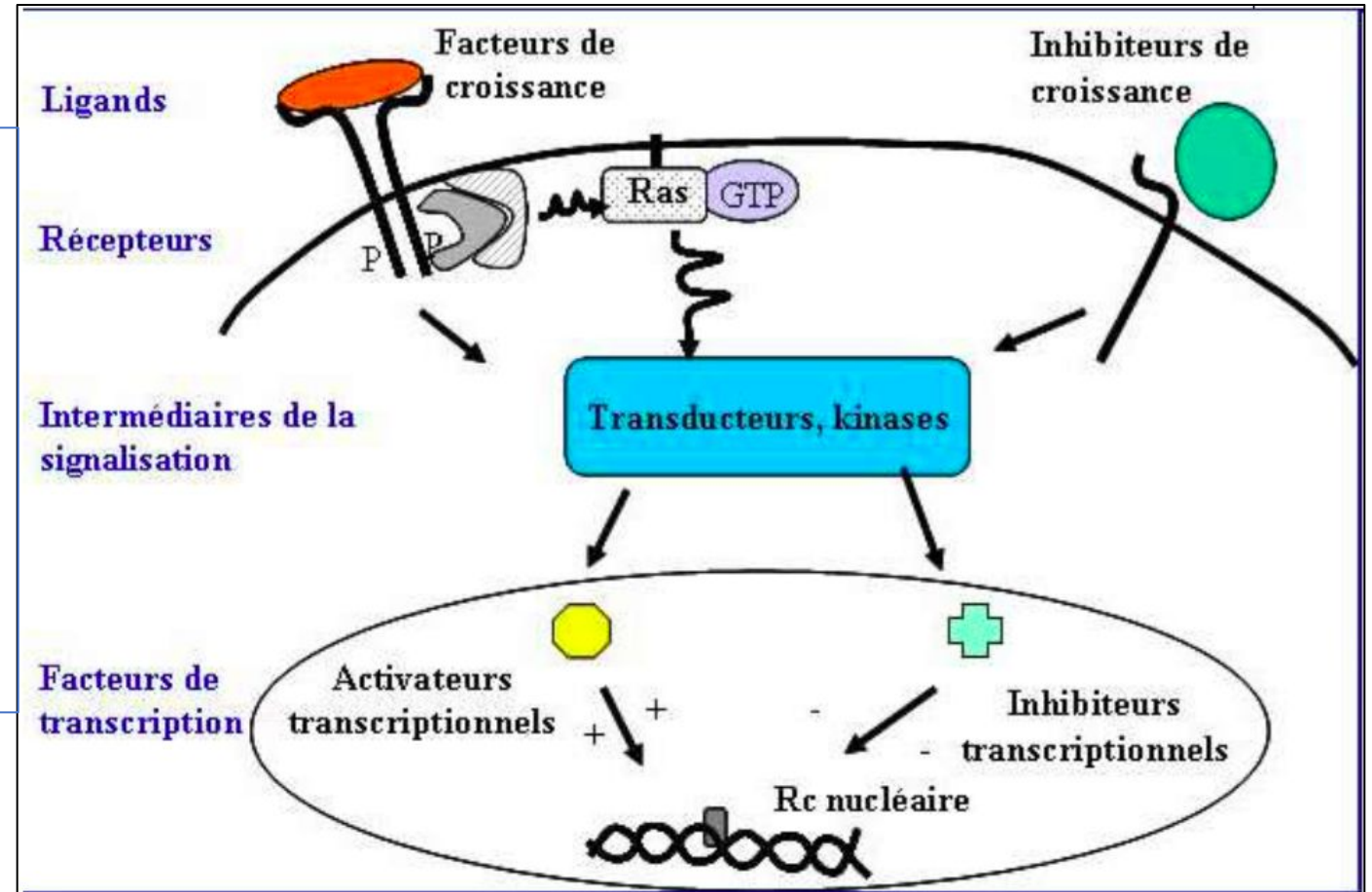
Caractéristiques phénotypiques des cellules tumorales acquises au cours de leurs mutations.



D'après Hanahan et Weinberg, Cell, 2011

# Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération et anti-prolifération

- Facteurs de croissance: EGF, FGF, PDGF....
- Récepteurs de FC : EGFR, PDGFR, FGFR....
- Les transducteurs du signal de prolifération  
Protéines G , RAS, RAF, SRC, RET....
- Les Facteurs de transcription: Myc, Jun, Fos

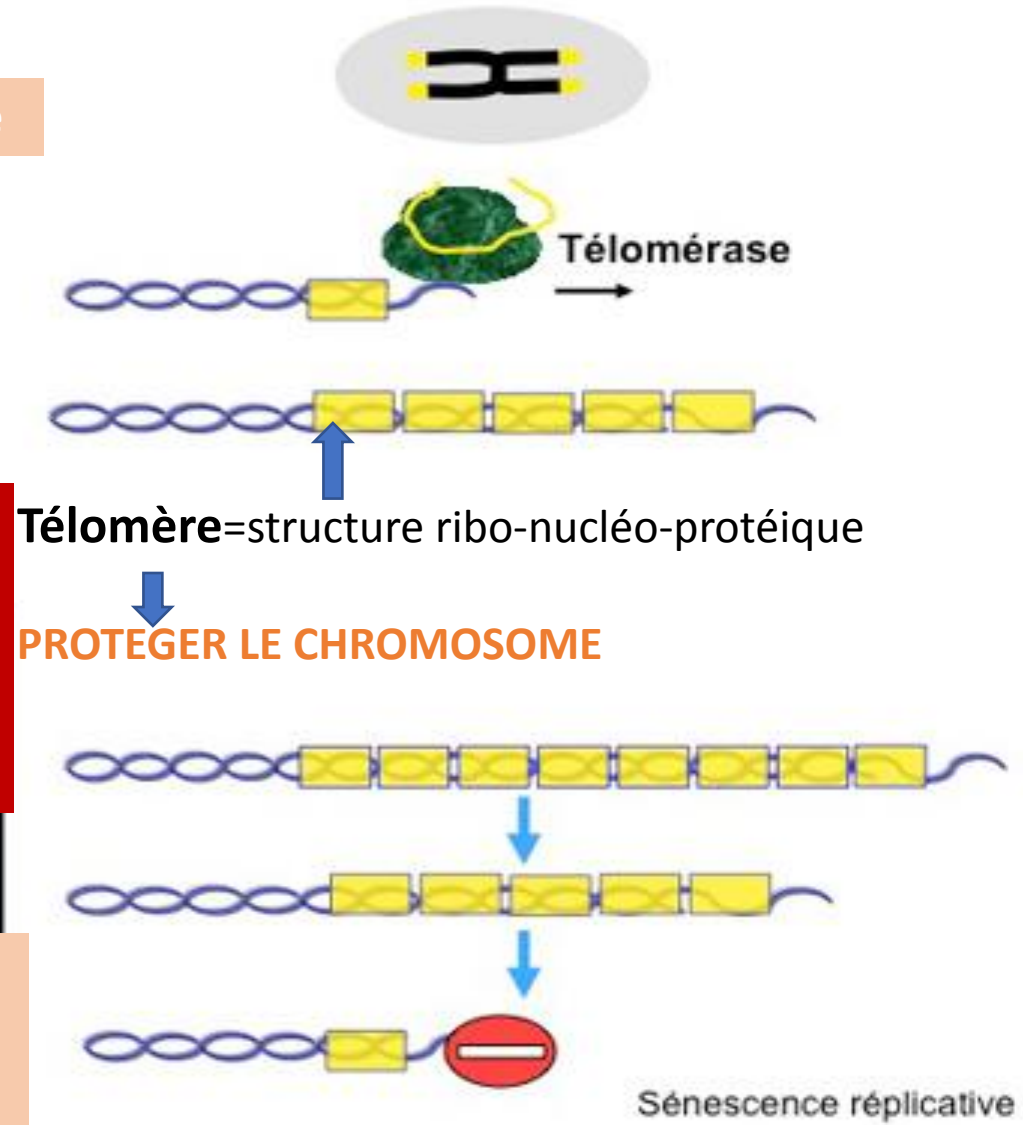


Réexpression de la télomérase



**Immortalisation  
acquise des  
cellules**

Lors de chaque division  
cellulaire  
les télomères se  
raccourcissent  
Entrainant un arrêt de la  
prolifération



# Biologie de la cellule cancéreuse

Facteurs exogènes ou endogènes (d'exposition)



cellules somatiques 90%

Cellules germinales  
5-10%  
Cancer héréditaire

substitution  
Délétion,  
Insertion

**Les altérations génétiques** survenant au cours de la transformation maligne:

**Mutations**

Délétions chromosomiques

Translocations

Amplifications et réarrangements géniques



stimulent les proto-oncogènes



Inactivent les gènes suppresseurs de tumeurs  
Inactivent des gènes de réparation de l'ADN

Plusieurs altérations génétiques sont nécessaires pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse

Etapes multiples de la cancérogénèse



# Biologie de la cellule cancéreuse

1/La transformation cancéreuse d'une cellule normale.

**Le proto-oncogène :** est un gène normal présent chez tous les eucaryotes dans leurs ADN, joue un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire.

A l'état normal, ces proto-oncogènes codent pour des protéines qui interviennent aux processus de la prolifération cellulaire.

# Biologie de la cellule cancéreuse

1/La transformation cancéreuse d'une cellule normale.

Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des **oncogènes** (c-onc). Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur. Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- gènes immortalisants (ex : c-myc)
- gènes transformants (ex : KRAS, RET, KIT)

# Biologie de la cellule cancéreuse

## Gènes suppresseurs

- \*ou anti-oncogènes sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire.
- \*L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.
- \*Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène **Rb** du rétinoblastome.
- \*Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la **TP53**, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni.

# Gènes de réparation

Ils limitent le taux de mutation de l'ADN (notamment les erreurs de réplication)

Ex: **BRCA1 et 2**

**MMR: MLH1, MSH2 et MSH6**

**Gène ATM:** détection des cassures de l'ADN

La Protéine **p53** participe indirectement à cette fonction: elle permet de réparer l'ADN et en cas d'échec provoque l'apoptose.

# Biologie de la cellule cancéreuse

## Oncogènes

- \*mutations dominantes
- \*gain de fonction

## Gènes suppresseurs

- \*caractère récessif, l'inactivation de ce gène nécessite l'altération des deux allèles.
- \*perte de fonction

les gènes de la régulation de la stabilité du génome.

Ces gènes (proto oncogènes, gènes suppresseurs, ou gènes réparateurs) peuvent être altérés:

Mutation

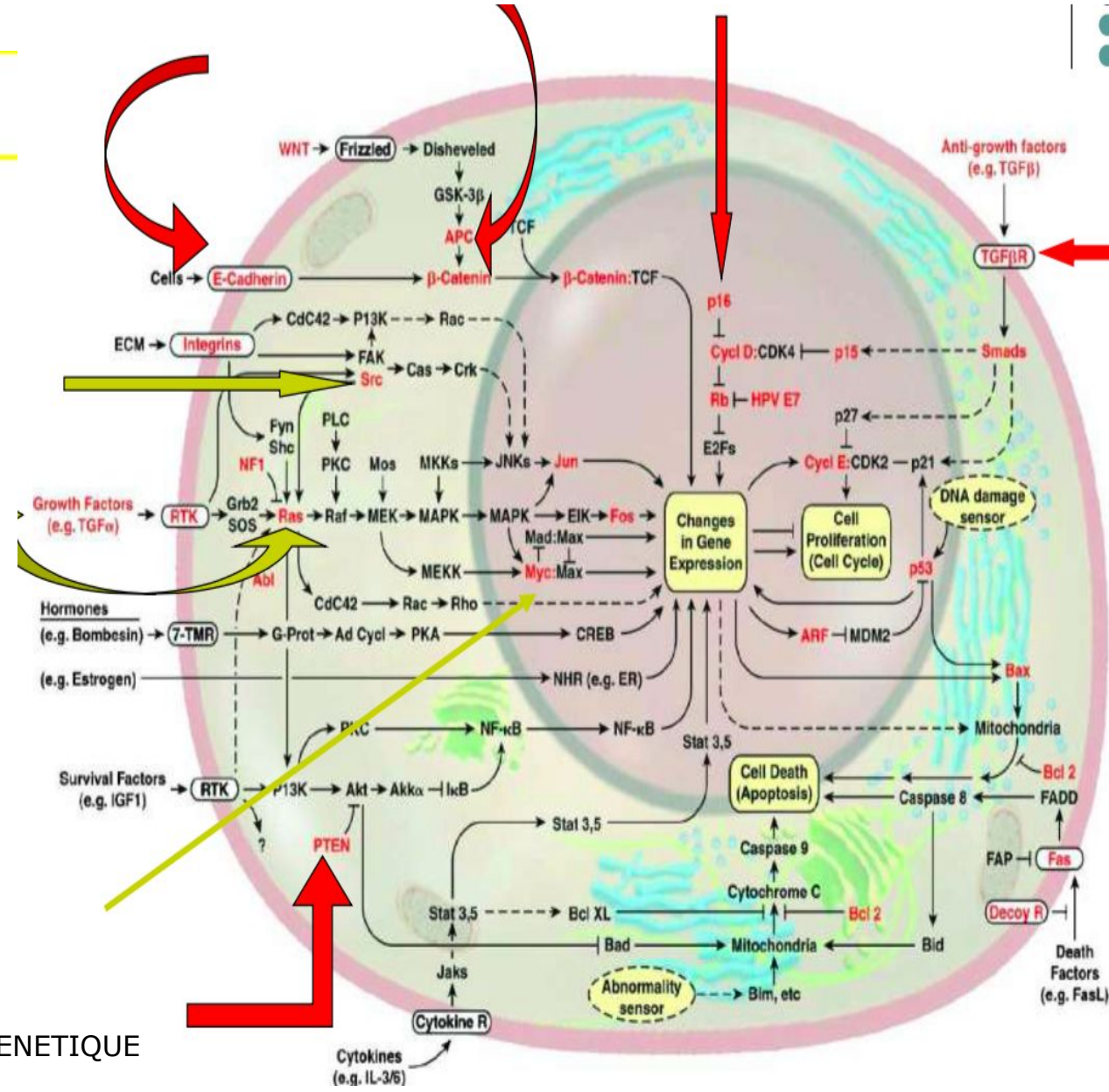
Translocation

Amplification génique (augmentation du nombre des copies d'un proto oncogènes)

**\*L'apparition du cancer nécessite la production de plusieurs accidents génétiques acquis au cours des années.**

# Oncogènes : mutations

Oncogène	Mutation	Tumeur	Oncoprotéine
<b>H-ras</b>	domaine d'activité	<b>vessie</b>	GTPase
<b>K-ras</b>	ATPase	<b>pancreas, colon, poumon</b>	GTPase
<b>N-ras</b>	- domaine de liaison aux nucléotides	<b>LMC</b>	GTPase
<b>ret</b>	domaine EC	<b>Men 2A</b>	récepteur tyrosine kinase
<b>ret</b>	activité kinase	<b>Men 2B</b>	récepteur tyrosine kinase
<b>met</b>	activité kinase	<b>cancer papillaire du rein (héréditaire)</b>	récepteur tyrosine kinase
<b>kit</b>	activité kinase	<b>sarcome gastrique, mélanome</b>	récepteur tyrosine kinase
<b>cdk-4</b>	interaction avec p16		contrôle du cycle cellulaire



# Oncogènes : amplification

- Grand nombre de copies d'un proto-oncogène normal
- Hyper-expression de la protéine
- Récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase
  - HER-2neu (c-erbB2): sein, estomac, ovaires
  - EGFR (c-erbB1): glioblastome, cancer colorectal
- famille myc
  - carcinome bronchique à petites cellules:
- N-myc, L-myc
  - neuroblastome (+/- glioblastome): N-myc

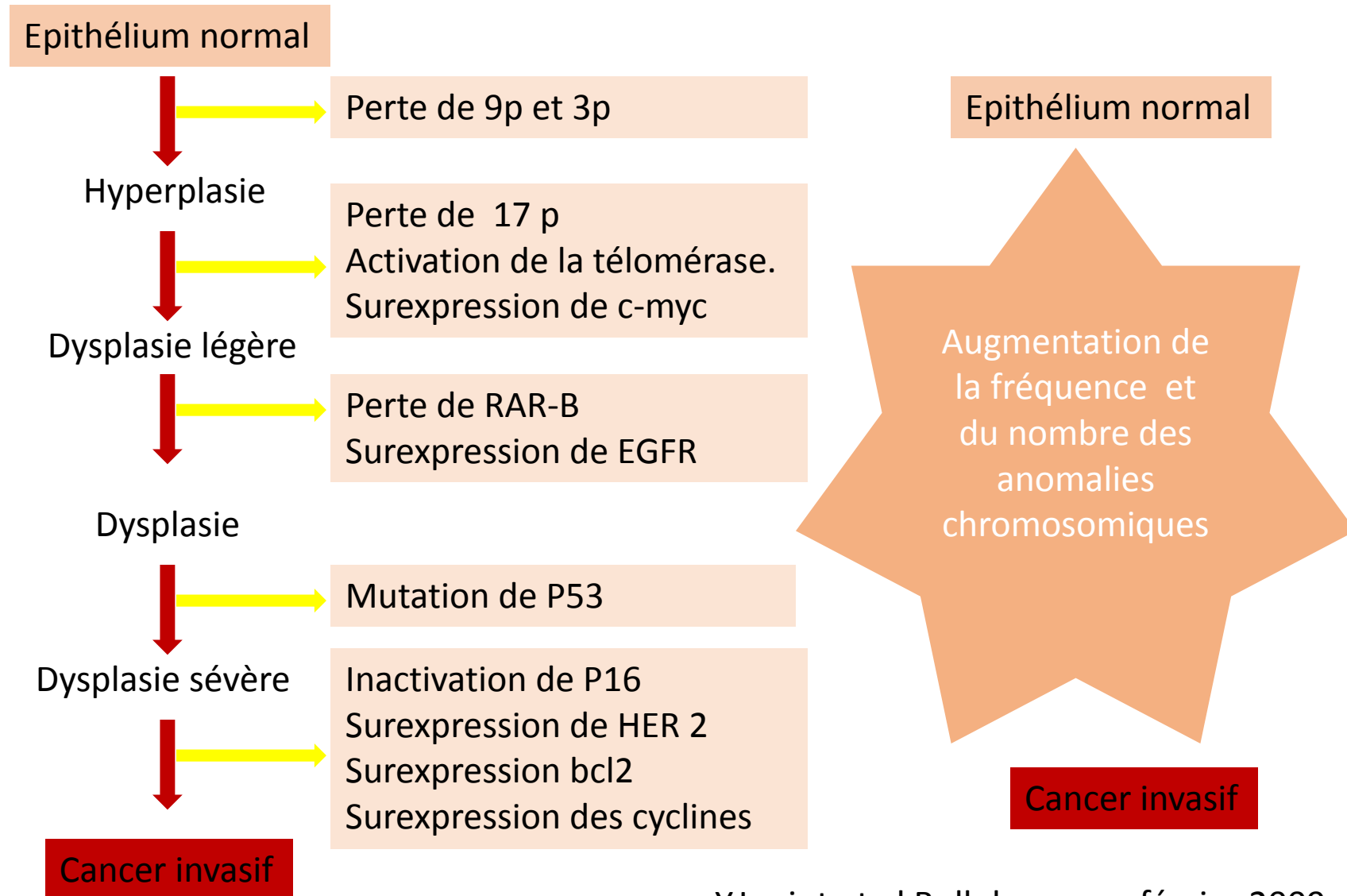


# Oncogènes : translocation

oncogène	tumeur	fonction
<i>c-myc</i>	lymphome de Burkitt	facteur de transcription
<i>bcr-abl</i>	LMC	TK
<i>trk</i>	cancer papillaire thyroïde	récepteur TK
<i>ret</i>	"	"
PDGFR	LMC	"
<i>bcl-1</i> cycline D1	lymphome B	cycle cellulaire
PRAD-1 cycline D1	adénome p.thyroïde	"
<i>bcl-2</i>	lymphome folliculaire	"



# Modèle de carcinogénèse multi-étapes de néoplasies bronchiques non à petites cellules



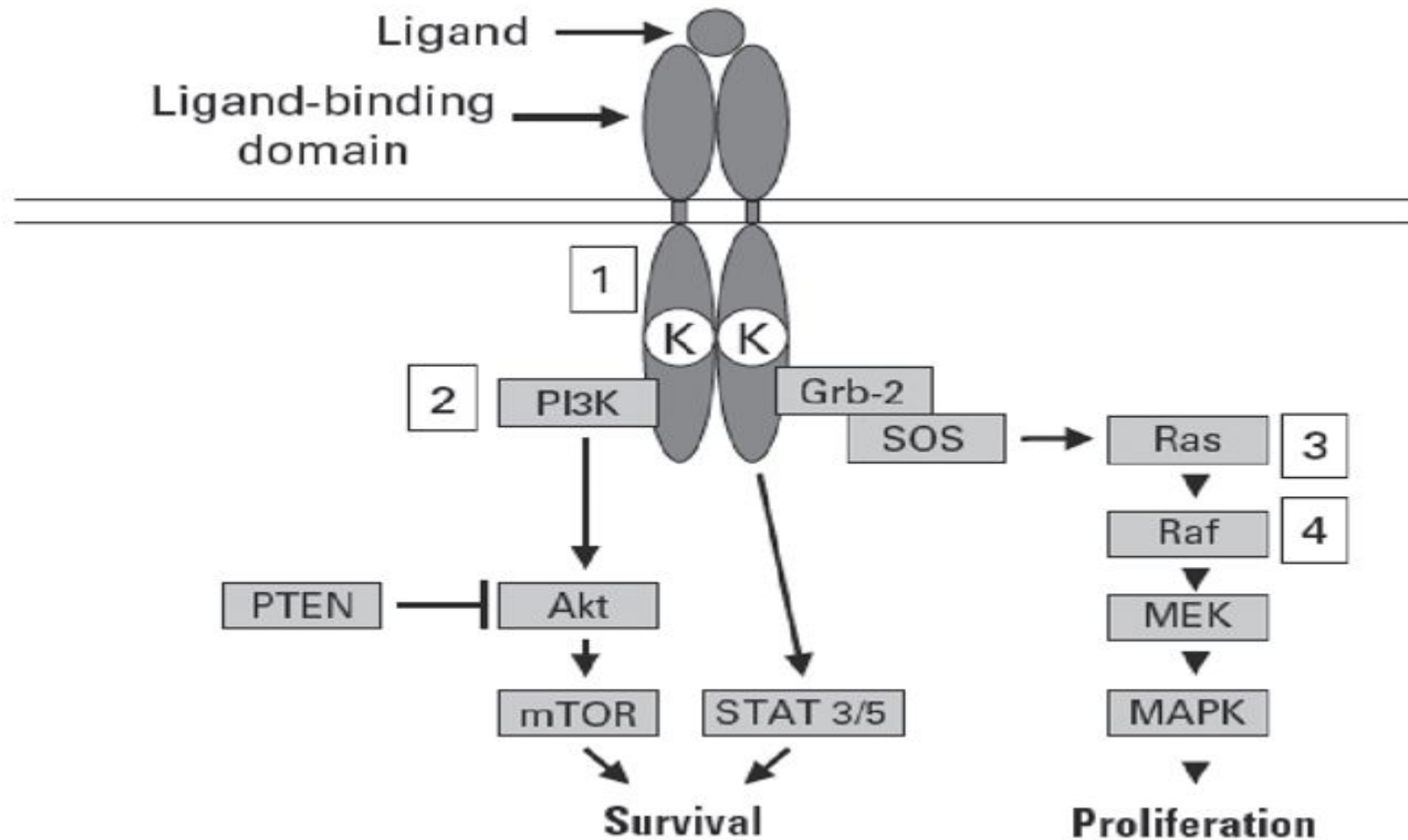


Schéma d'activation du récepteur EGFR par l'EGF. La liaison de l'EGF entraîne une dimérisation du récepteur qui stimule le domaine intracellulaire de l'EGFR.

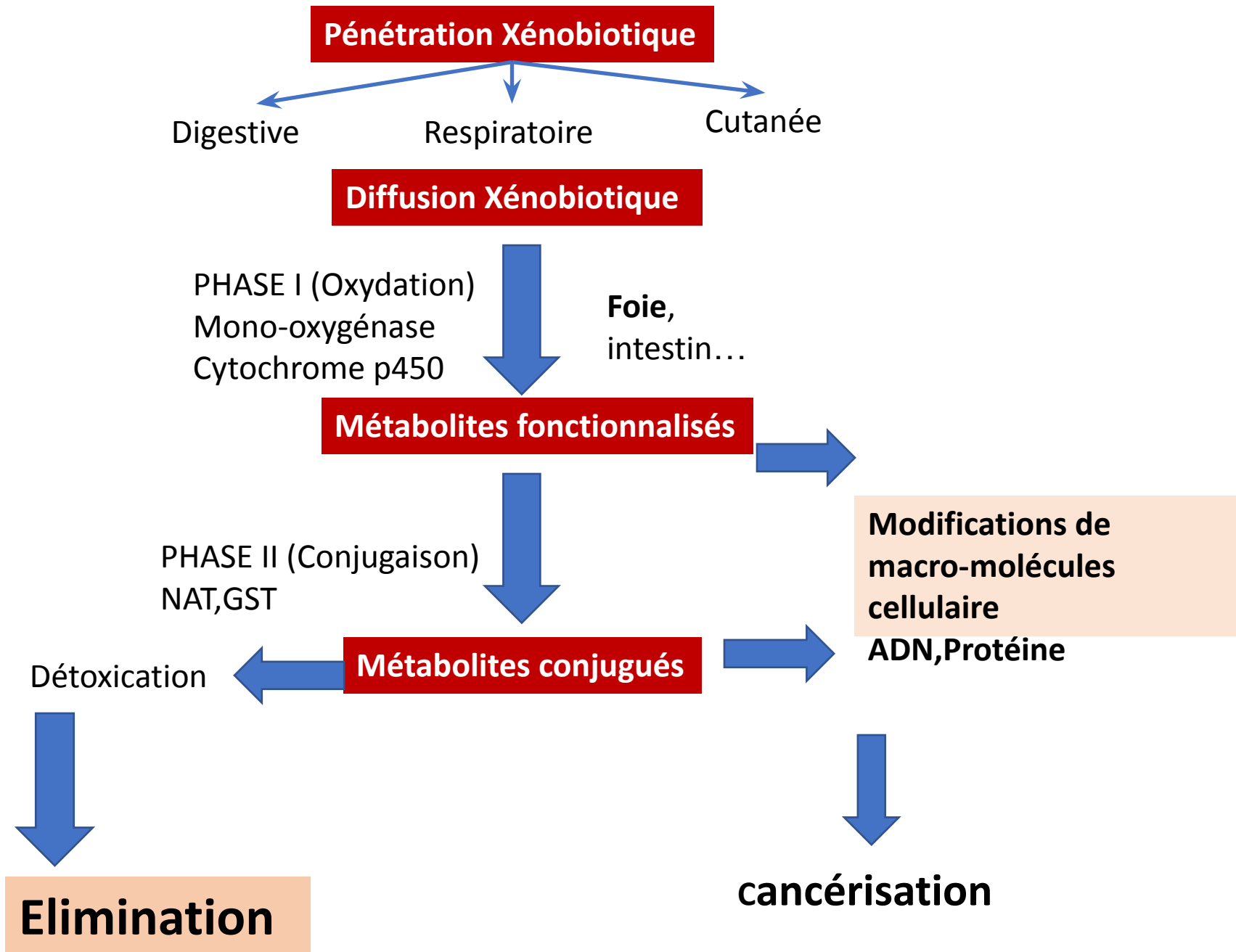
Via l'ATP, plusieurs cascades cellulaires sont activées :

la prolifération tumorale d'un côté (sys RAS-RAF),

l'activation antiapoptotique d'un autre côté (sys Akt et Stat 3/5) (29).

Exemples d'anomalies moléculaires impliquées dans l'oncogenèse des cancers bronchiques:

	Rôle	CBNPC	CPC
EGFR	Prolifération	34-62% (non fumeurs, femmes, ADK )	-
PI3K/AKT	Prolifération/Apoptose	4%	+
Ras (90% Kras)	Prolifération	50% (ADK, carcinome à grandes cellules)	-
BRAF	Prolifération, différenciation cellulaire	3%	
C-myc	Prolifération	45%	-
Cycline D1 /E	Cycle cellulaire	+	-
VEGFR	Angiogénèse	+	+
Her2	Prolifération	+	-
Bcl2	Apoptose	+	+
Télomérase	Immortalisation	60-95 %	90%
Rb	Cycle cellulaire	30%	90%
P53	Apoptose	45-75%	70-100%
IGF	Prolifération/Apoptose	+	+



# Cancers héréditaires

Si mutation génétique dans cellule somatique (colon, sein, rétine...)  
Forme sporadique de cancer (90% des cancers)

- Si mutation dans cellule germinale (spermatozoïde, ovule)
- Forme héréditaire de cancer (5-10% des cancers)

## \*Polypose Adénomateuse Familiale: (PAF)

Mode autosomique dominant

Responsable de 1% des cancers colo-rectaux

Polypes adénomateux multiples: 100 – x1000 dans le côlon et le rectum

Anomalie du gène APC (supresseur de tumeur)

\***Lynch**: Lié à une altération d'un des gènes MMR de réparation de l'ADN

# Facteurs de risque des cancers

- ✓ Tabac
- ✓ Alcool
- ✓ Facteurs nutritionnels
- ✓ Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle
- ✓ Facteurs de risque infectieux



# Classification des carcinogènes

Classe		Description du potentiel cancérigène	
IARC	EPA		
<b>1</b>	<b>A</b>	<b>Cancérigène humain</b>	Preuve faite pour l'humain
<b>2A</b>	<b>B</b>	<b>Cancérigène humain probable</b>	Evidence limitée de cancérogénicité chez h mais suffisante chez animaux labo
<b>2B</b>	<b>C</b>	<b>Cancérigène humain possible</b>	Evidence limitée de cancérogénicité chez h et absence d'évidence suffisante chez animaux labo
<b>3</b>	<b>D</b>	<b>Non classé comme cancérigène</b>	Aucune évidence pour que le produit soit cancérigène mais pas de données de non cancérogénicité
<b>4</b>	<b>E</b>	<b>Non Cancérigène</b>	Aucune évidence de cancérogénicité chez h et chez animaux labo

# Tabac

Le lien entre tabac et le cancer a été évoqué dès les années 1930.

Le tabac est responsable de **17 localisations cancéreuses** ;

- 90 % des cancers du **poumon**

- 50 à 70 % des cancers des **voies aérodigestives supérieures** (bouche, larynx, pharynx, œsophage)

- Cancers uro-gynécologiques: vessie** , rein, sein, ovaire, col

- Cancers digestifs (oesophage, estomac, pancréas, colo-rectaux, foie

- Certaines leucémies.

Le tabagisme : la première cause évitable de mortalité / cancer

# Tabac

-La fumée du tabac comporte plus **7000** substances, dont plus de 60 sont cancérigènes :

- \*hydrocarbures poly aromatiques tels que le 3,4benzopyrène,

- \*Dérivés nitrés hétérocycliques

- \*Aldéhydes

- \*Nitrosamines

# Alcool

**Responsable de 8 localisations cancéreuses** ; la bouche, le pharynx, le larynx, l'œsophage, le côlon, le rectum, le sein, le foie

- L'effet carcinogène de **l'acétaldéhyde** ( principal métabolite).
- la libération des **radicaux libres** est un facteur carcinogène.
- Egalement la consommation d'alcool induit des déficits nutritionnels, notamment en folates et autres vitamines, favorables à la cancérogénèse.
- Augmente le taux des hormones stéroïdiennes

# Facteurs nutritionnels

- La consommation de la **viande rouge** pour les cancers colorectaux (26 octobre 2015-Groupe 2A).
- La consommation de la **viande transformée** a été classée comme cancérogène pour l'homme (Groupe 1).
- Les compléments alimentaires à base de bêta carotène à forte dose (> 20 mg/jour de bêta carotène), pour les cancers du **poumon** en particulier chez les sujets exposés à l'amiante.
- L'excès de sel et d'aliments salés expose à un sur-risque de cancer de l'estomac.

# Facteurs nutritionnels

## Statut nutritionnel-Activité physique

- L'obésité augmente le risque de cancer.
- Au contraire, L'activité physique, la consommation de fruits et légumes, la consommation de fibres alimentaires réduisent le risque de cancer.



# Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle

- Agents physiques, chimiques ou biologiques présents dans l'atmosphère, les sols, l'eau, les médicaments, ou l'alimentation.
- 5 à 10% des cancers sont liés à l'environnement.
- 3,6 % des cancers attribués à des expositions professionnelles.

# Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle: produits chimiques



Fibre d'amiante, roche naturelle possédant une excellente résistance au feu et à la chaleur

**Principaux produits chimiques cancérogènes:**  
Les gaz d'échappement diesel  
Huiles minérales entières  
Poussières de bois  
Silice cristalline  
Formaldéhyde  
Plomb et ses dérivés  
**Amiante:**



Silice cristalline

# Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle: Agents physiques

## Rayonnements naturels

- \*Origine cosmique : soleil, étoiles

- \*Origine tellurique :

Les radioéléments présents dans la croûte terrestre

uranium 238, uranium 235,  
thorium 232,

## Rayonnements artificiels :

- \*L'exposition médicale :

Radiodiagnostic .

La médecine nucléaire.

La radiothérapie .

# Facteurs de risque environnementaux et exposition professionnelle: Agents physiques

\*Les rayonnements sont à l'origine de plusieurs cancers ; Poumon, glandes salivaires, thyroïde , esophage, estomac, os, sein, vessie, leucémie et lymphome, foie et voies biliaires Pancréas, prostate.

\*Les rayonnements ionisants agissent en transférant de l'énergie à la matière.

Dans une cellule vivante, toutes les molécules présentes peuvent être touchées, cependant deux molécules ont une importance particulière :

**Molécule d'eau**

**La molécule d'ADN**

\*L'action directe: lésions moléculaires.

# Facteurs infectieux

- les sous types 16 , 18 HPV (papilloma virus): cancer du col, vagin, vulve, pénis.
- Les hépatites virales chroniques B et C: cancer du foie
- Hélicobacter pylori: cancer gastrique
- EBV Epstein barr virus: lymphome de burkitt et UCNT (cavum)
- Bilharziose: cancer de la vessie.

# Facteurs de risque du cancer du sein :

- ✓ Sexe
- ✓ Age
- ✓ Facteurs de reproduction
- ✓ Histoire familiale du cancer du sein
- ✓ RTH thoracique
- ✓ Alcool
- ✓ Obésité en post ménopause

<b>Alimentation ?</b>	<b>Stress ?</b>	<b>Sommeil ?</b>
<b>Syndrome métabolique ?</b>	<b>Obésité ?</b>	<b>Tabac ?</b>
	<b>Café ?</b>	



# Facteurs de risque des cancers colorectaux:

## Non modifiables

- ✓ Age
- ✓ Adénome
- ✓ ATCD adénome ou CCR,
- ✓ Maladies inflammatoires
- ✓ Héréditaires: lynch, PAF

## Modifiables: Habitudes et mode de vie

- ✓ Alcool
- ✓ Tabagisme
- ✓ Obésité
- ✓ Viande rouge et charcuterie
- ✓ Sédentarité



+++

# Merci

