

# Étiologies du cancer

Année 2024-2025

# 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
    - Agents biologiques
    - Agents chimiques
    - Agents physiques
  - Facteurs liés à l'hôte
    - Facteurs génétiques
    - Facteurs hormonaux
    - Facteurs immunitaires
    -
- Conclusion

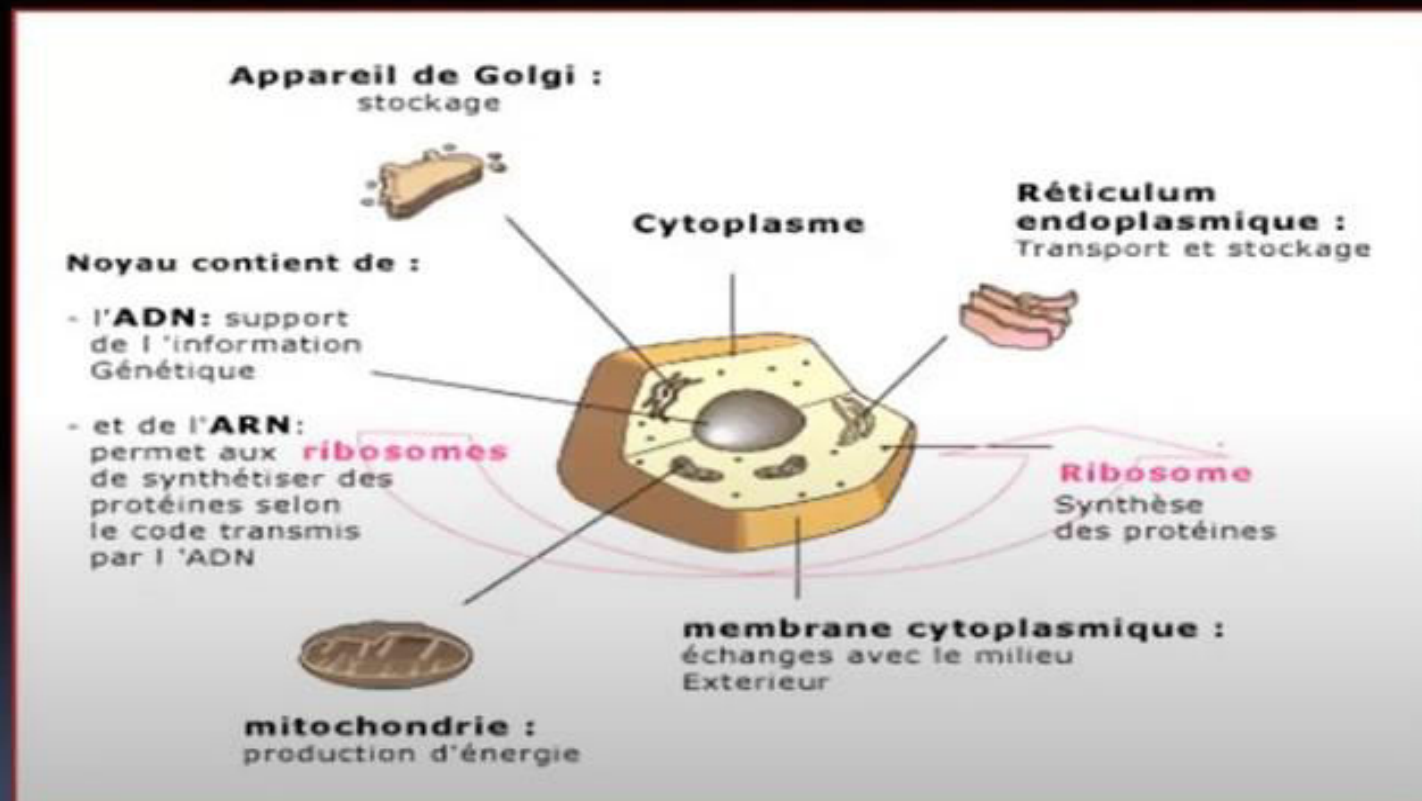
# Généralités

- 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 .

# II-Rappels (1):

## Cellule normale



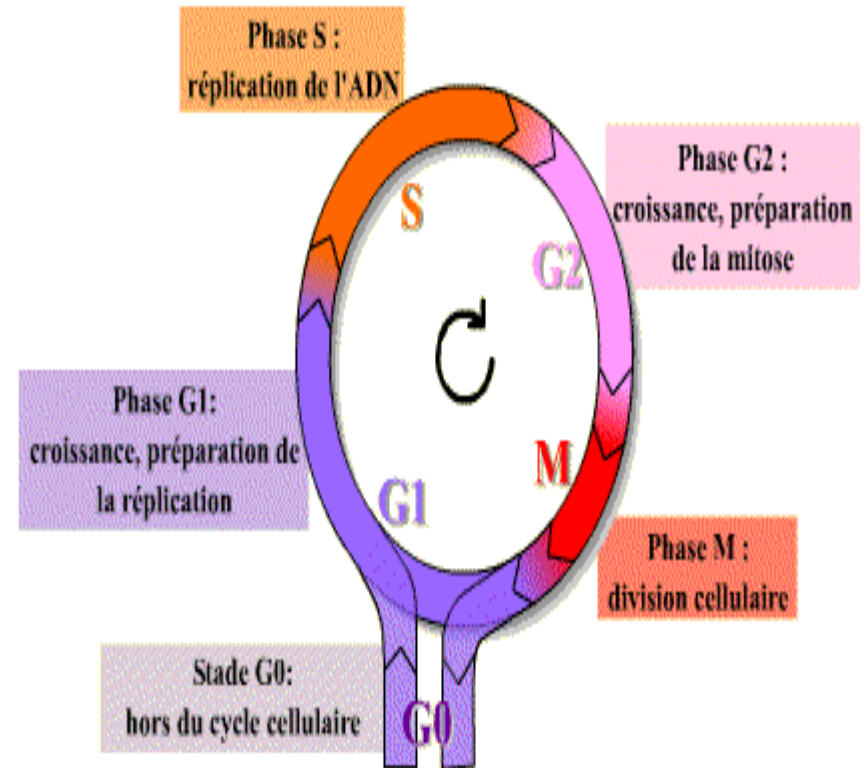
# Rappel

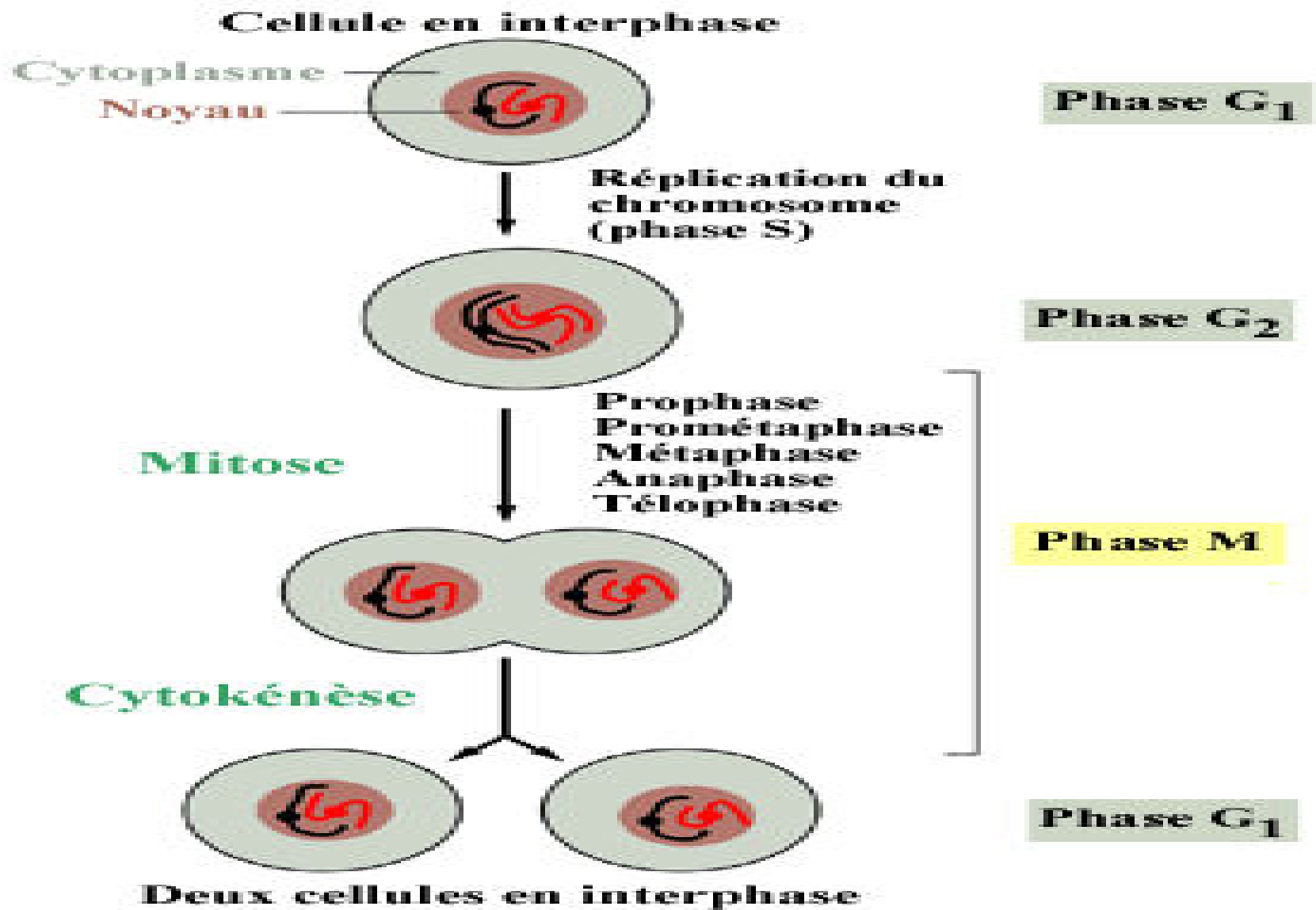
- **Le cycle cellulaire/cycle mitotique**

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

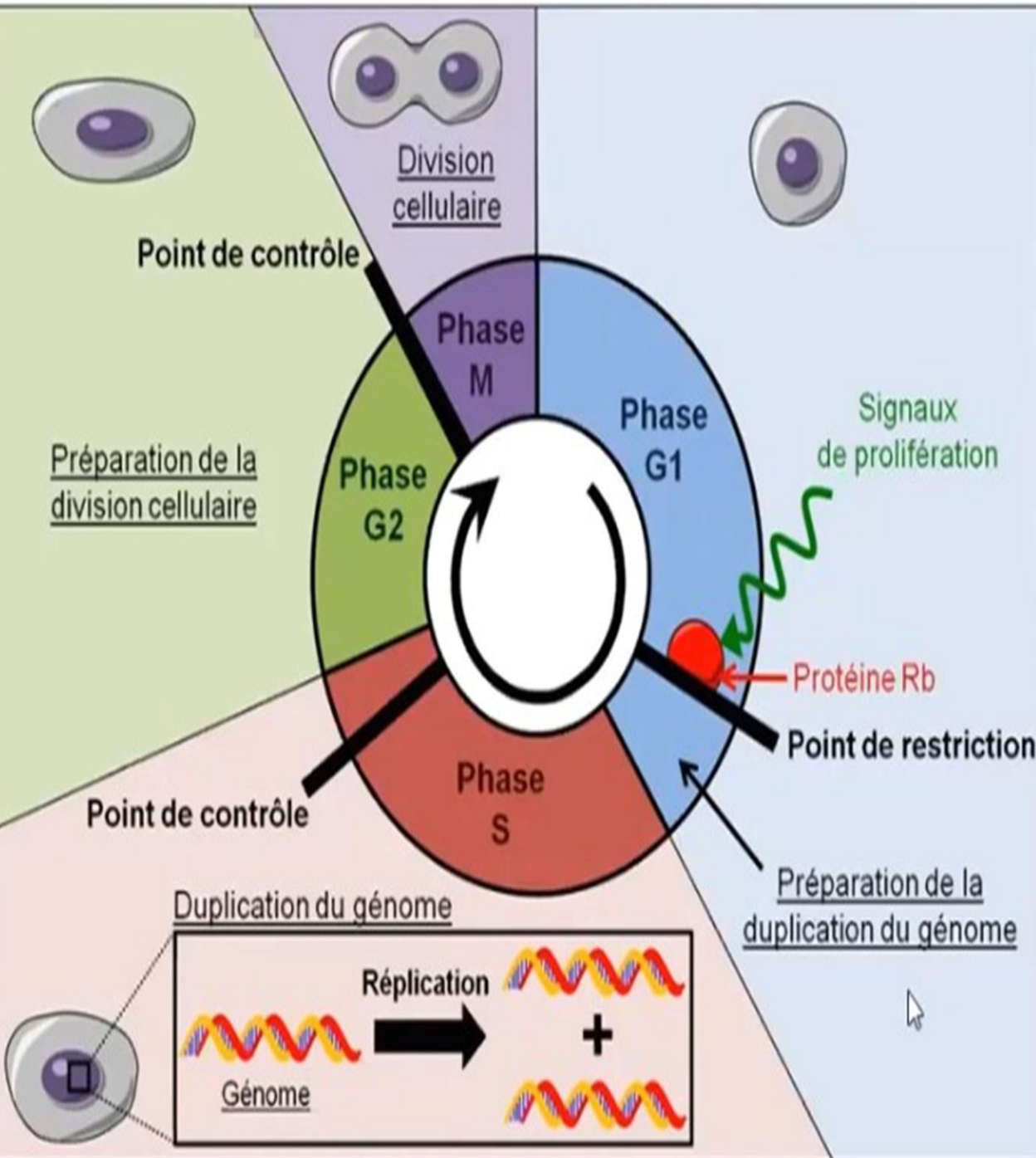
04 phases :

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









## Points de control:

- ☐ Point de restriction R(G1)
- ☐ La fin de G2
- ☐ La transition entre métaphase et anaphase

# Rappel

La cellule à le choix entre 3 états



la prolifération



la différenciation fonctionnelle  
ou la mort (apoptose)



la quiescence (Go)

- Ce cycle cellulaire est régulé par de nombreux mécanismes enzymatiques
- Les régulateurs de cycle cellulaire sont à l'origine d'événements oncogéniques dans de nombreux cancers

# 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**



**Cell cancéreuse = Echappement à l'apoptose**

+++++

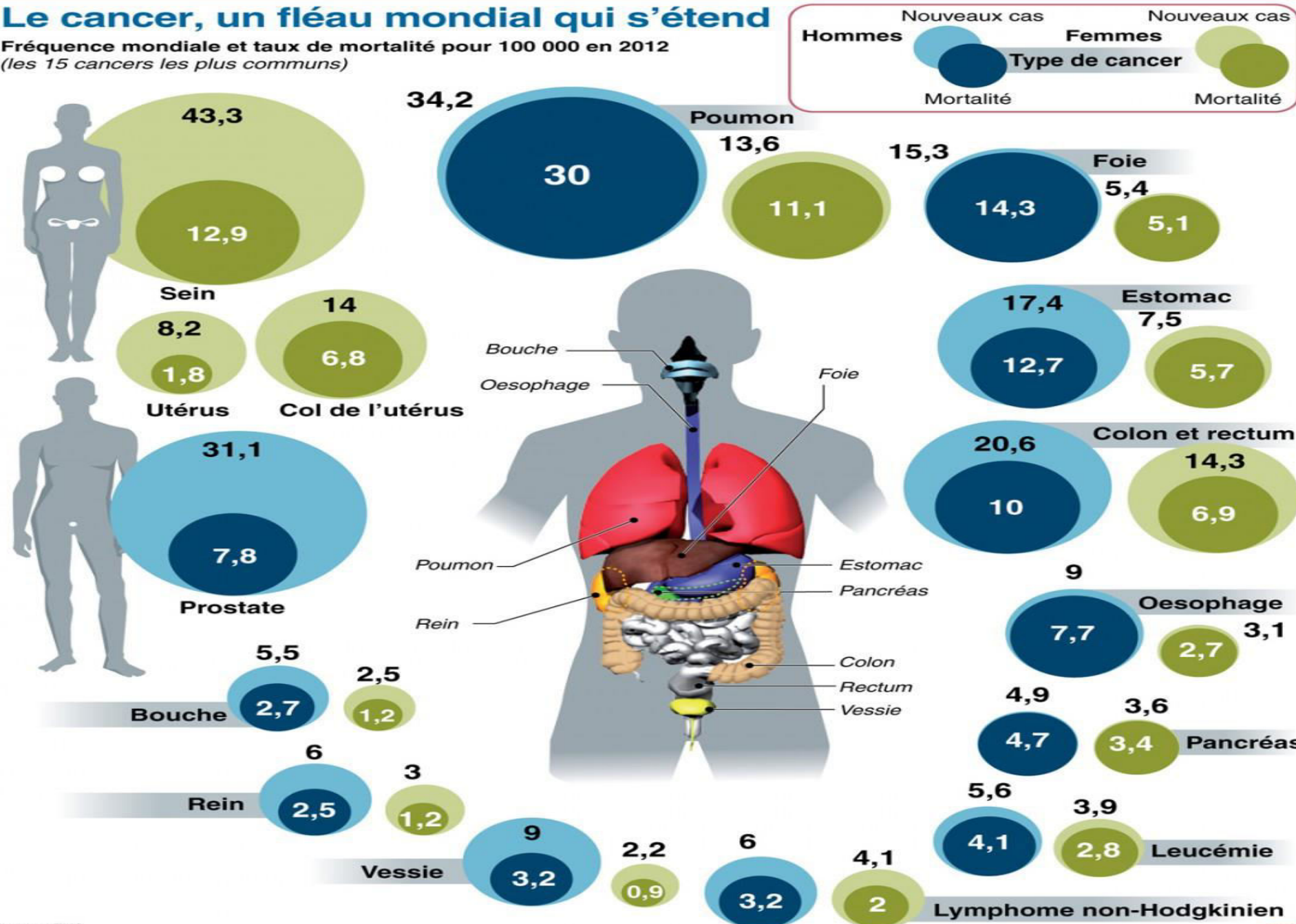
# Données épidémiologiques

## Incidence

- 2<sup>ème</sup> 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



# Répartition géographique

- Répartition géographique particulière des différents cancers à travers le monde:
  - Cancer gastrique  Japon
  - Cancer colorectal  Europe Occidentale et Amérique du Nord.
  - Cancer du nasopharynx  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.

Cellule  
normale



**Facteurs  
de risque**

Cellule  
cancéreuse



# Les facteurs de risque liés à l'environnement

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

# Les facteurs liés à l'environnement

## Agents infectieux

### Virus oncogènes

- Le rôle des agents infectieux dans la survenue de certaines tumeurs est **bien connu**.
- **> de 4 %** des cancers à l'échelle mondiale.

# Les facteurs liés à l'environnement

## Agents infectieux

### Virus oncogènes

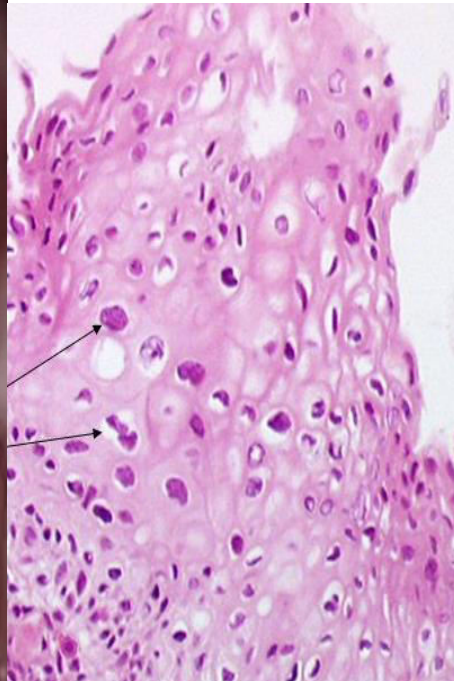
- Les principaux sont :
- **Virus a ADN:**
- **Les papillomavirus humains (HPV):** HPV16\_18 : Col utérin HPV5: cutané
- **virus de l'hépatites B:** cancer primitif de foie
- **Le virus d'Epstein-Barr (EBV):** lymphome de burkitt, lymphome de Hodgkin et l'UCNT
- **Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH):** sarcome de kaposi
- **Virus a ARN:**
- **Virus de l'hépatite c :** cancer primitif de foie
- **HTLV1 :** lymphome T de l'adulte

# Les papillomavirus humains (HPV)

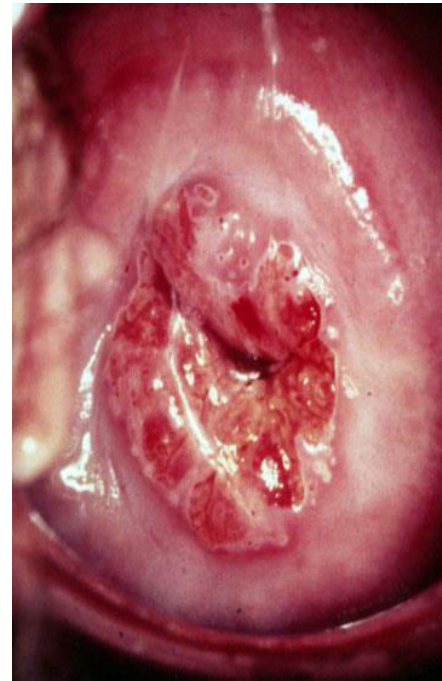
## Col de l'utérus



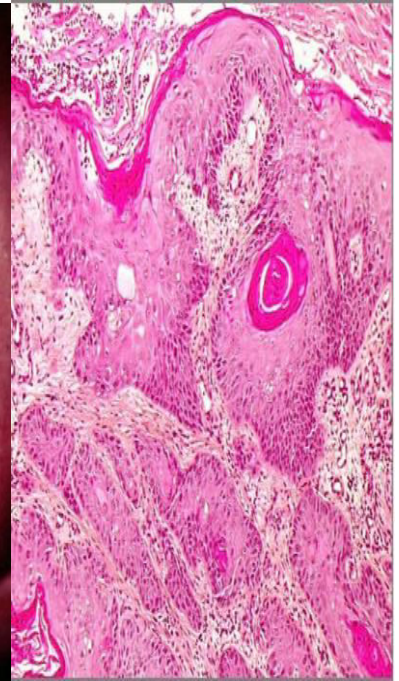
Condylome du col de l'utérus



Condylome du col de l'utérus  
→ Koilocytes



Cancer du col de l'utérus



Carcinome épidermoïde  
du col de l'utérus

**Autres agents infectieux**

# L'helicobacter pylori

- Est responsable d'au moins 80 % des cancers de l'estomac et des lymphomes gastriques non hodgkiniens.
- Cette infection s'acquiert pendant l'enfance et toucherait en France 20 à 50 % de la population.
- Toutefois, elle n'induit un cancer que dans environ 1 % des cas.



**Normal**

↓

**Gastrite active**

↓

**Gastrite chronique**

↓

**Gastrite atrophique**

↓

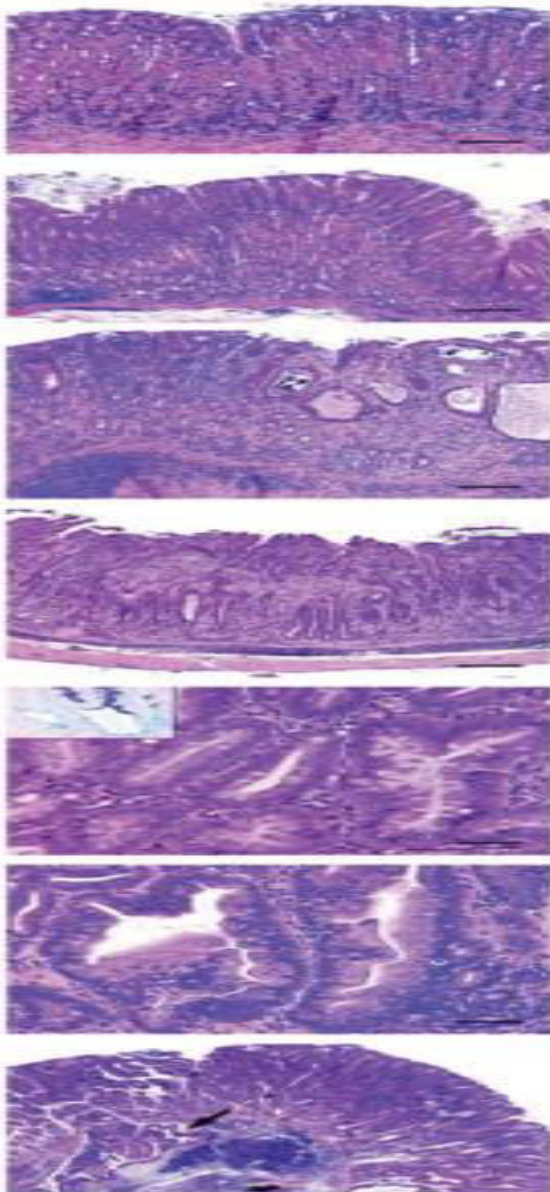
**Métaplasie intestinale**

↓

**Dysplasie**

↓

**Adénocarcinome**



**Normal:**  
histologie de la muqueuse fundique.

**Gastrite active:**  
infiltration de polynucléaires et lymphocytes dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

**Gastrite chronique:**  
inflammation modérée à sévère avec atypies de l'épithélium et des dilatations.

**Gastrite atrophique:**  
inflammation chronique avec fibrose locale et perte des cellules pariétales et principales.

**Métaplasie intestinale:**  
métaplasie de l'épithélium gastrique en un épithélium de phénotype intestinal, caractérisée par des cellules de type entérocytes et caliciformes productrices de mucus mixte acide (bleu, type intestinal) et neutre (rouge, type gastrique) comme illustré par le marquage bleu alcian/ acide périodique de Schiff (encadré).

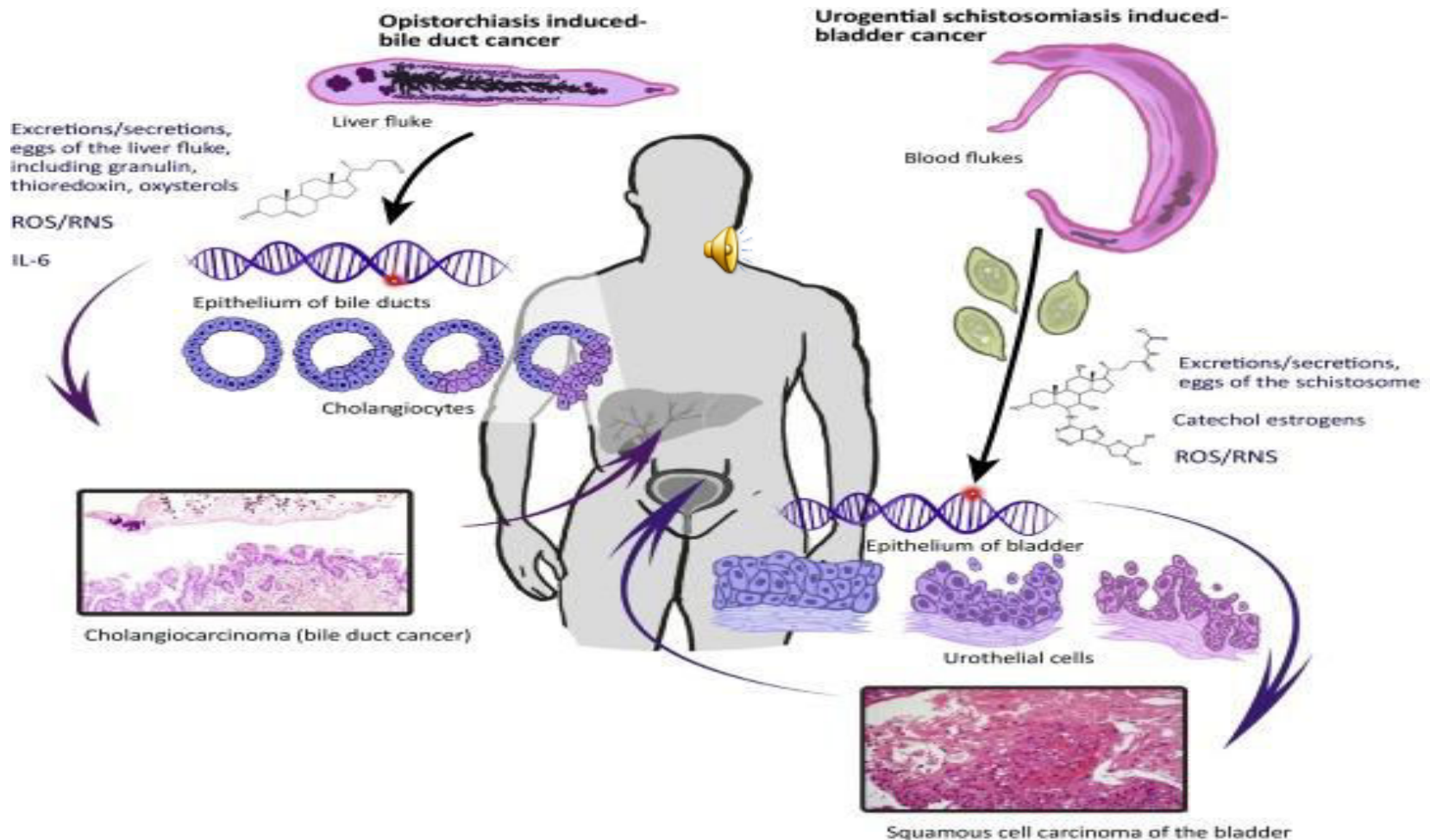
**Dysplasie:**  
dysplasie de haut grade caractérisée par des glandes de taille et forme irrégulière, branchées, marquées par des atypies cellulaires et nucléaires.

**Adénocarcinome:**  
néoplasie gastrique intra-épithéliale envahissant ici la sous-muqueuse (flèche). Lésions développées dans un modèle de souris B6 129 sauvages après infection par *H. pylori*.

Barres d'échelles =  
160 µm (image 1);  
400 µm (images 2-4);  
80 µm (image 5, encadré x400);  
40 µm (image 6);  
800 µm (image 7).  
Adapté d'après Fox et al. [27].

# les schistosomes

Provoquent des cancers du foie et de la vessie.





# **Carcinogènes chimiques**

# **Facteurs liés de à l'environnement**

## **Agents chimiques**

### **2. Carcinogènes chimiques à action indirecte**

**Les hydrocarbures aromatiques polycycliques:** cancer de scrotum chez les ramoneurs

**Les amines aromatiques et solvants organiques:** cancers de la vessie chez les ouvriers de l'industrie des colorants à base d'aniline

**Les diverses nitrosamines:** la diméthylnitrosamines est un solvant hépatotoxique qui peut induire des tumeurs rénales

**Le tabac:** 40% de décès par cancer; poumon, larynx, pharynx, cavité buccale, vessie et col utérin

**La consommation d'alcool:** potentialise l'effet du tabac pour un certain nombre de cancers: cavité buccale, œsophage, larynx et pharynx

# Facteurs liés de à l'environnement

## Agents chimiques

### 3. Contaminants de la nourriture et additifs alimentaire

- L'aflatoxine produite par l'aspergillus flavus qui contamine l'arachide et le maïs de certaines régions africaines, surtout l'effet hépato carcinogène de l'aflatoxine B<sub>1</sub>
- Amines aromatiques : L'alimentation fumée et salée est impliquée dans le développement des cancers gastriques.
- Un repas riche en graisse augmente les risques de cancer du côlon
- A côté de cela on connaît le rôle des fibres, des fruits et des légumes comme protecteurs démontré par les études épidémiologiques.

# Facteurs liés de à l'environnement

## 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 facteurs de risque liés à l'hôte

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

# Les facteurs de risque liés à l'hôte

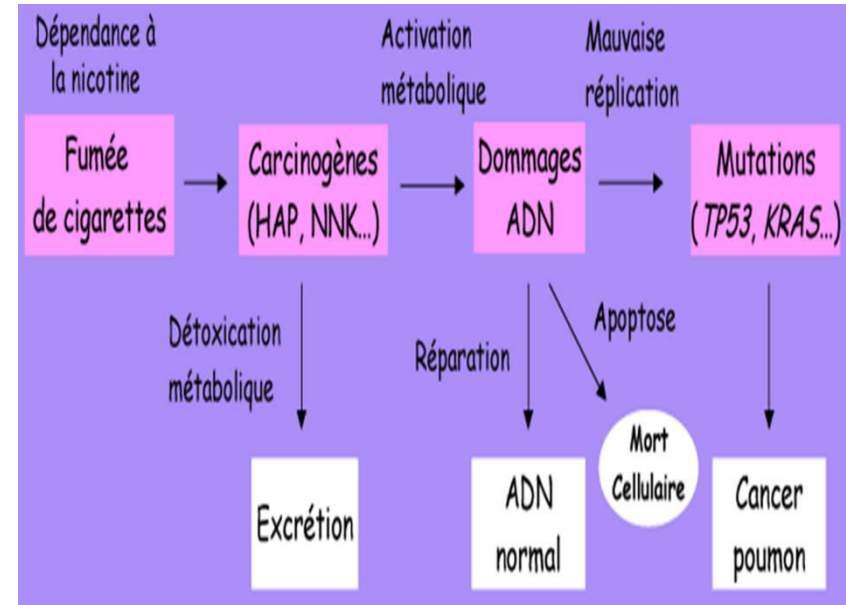
## Les risques liés aux comportements

- **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 facteurs de risque liés à l'hôte

## Les risques liés aux comportements

- La consommation d'alcool : Le cancer du sein+++
- Les habitudes alimentaires
- 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



# Les facteurs de risque liés à l'hôte

## Facteurs hormonaux

- Ils favorisent la croissance et la différenciation de certains cancers, mais ils ne déterminent pas la genèse du cancer à eux seuls.
- **Cancer de l'endomètre et œstrogène :**  
Ce cancer est beaucoup plus fréquent chez les femmes diabétiques, obèses et nullipares.  
Ces états cliniques sont dus à une augmentation des œstrogènes circulants, il en est de même pour les ménopausées traitées uniquement par des œstrogènes.



# Les facteurs de risque liés à l'hôte

## Facteurs hormonaux

- **Cancer de la prostate et androgènes :**

Le développement du cancer de la prostate nécessite la présence de testostérone (moins de cancers de la prostate chez les castrés).

- **Cancer du sein et hormones :**

La relation entre le cancer du sein et le statut hormonal est complexe, la fréquence du cancer du sein est plus importante chez les nullipares, les pubères précoces, et en cas de ménopause tardive, qui sont tous des situations d'hyperoestrogénie.

# Les facteurs de risque liés à l'hôte

## Facteurs immunitaires

- Chez l'homme un nombre considérable de leucémies est retrouvé dans plusieurs maladies congénitales par déficience immunitaire surtout cellulaire :  
agammaglobulinémie de BRUTON.
- Danger des carences immunitaires acquises:  
l'augmentation de nombre de cancers chez les sujets dont la transplantation rénale a été préparée par un traitement immunosuppresseur.

# Les facteurs de risque liés à l'hôte

## 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

# Les facteurs de risque liés à l'hôte

## Facteurs génétiques et états précancéreux

### Les 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

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
- **Le syndrome de Lynch**, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), est le type le plus courant de syndrome du cancer colorectal héréditaire.
- **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 → 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 .

# 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.

—

# Facteurs génétiques

**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*,**

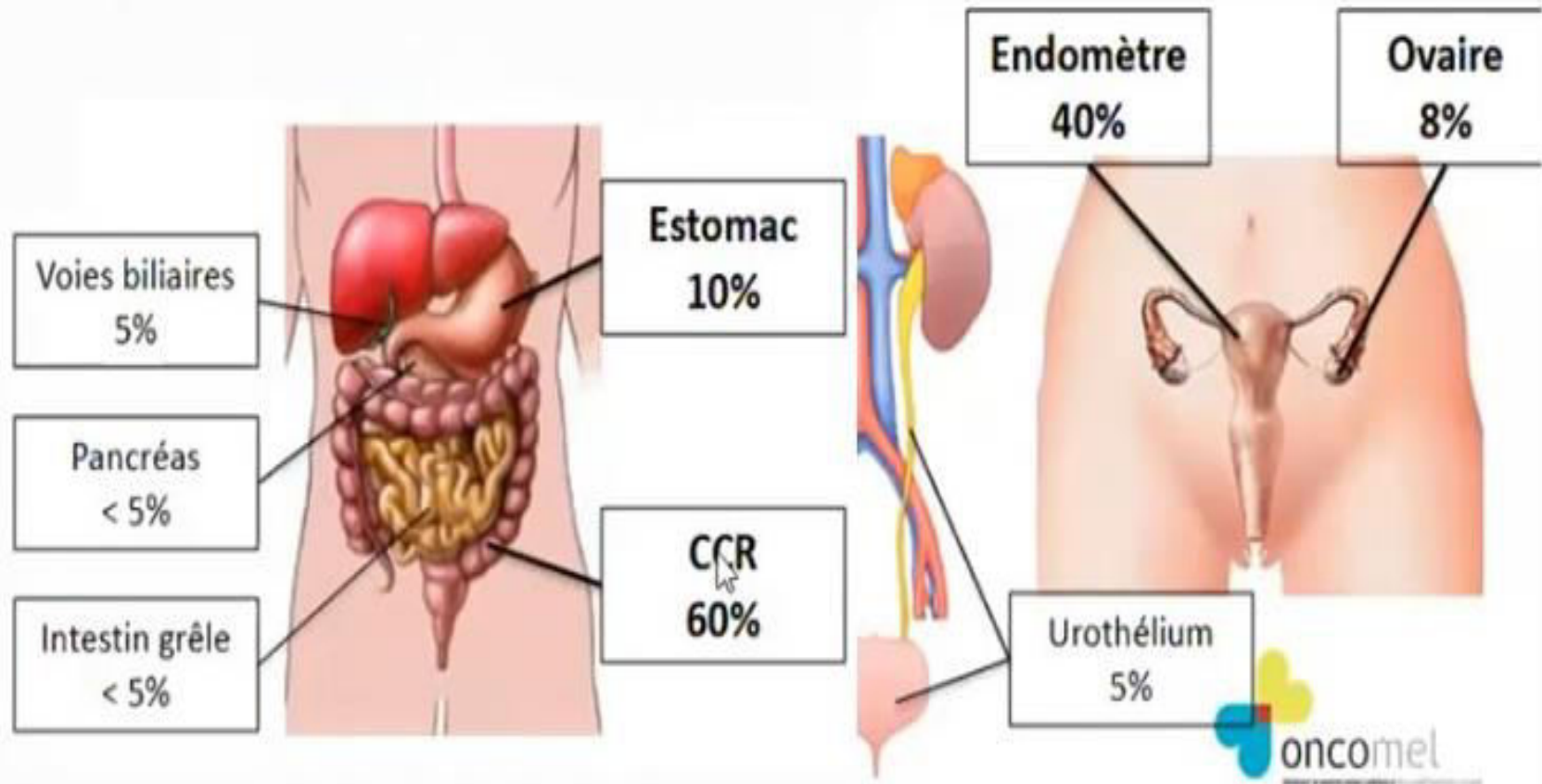


# Polypose adénomateuse familiale

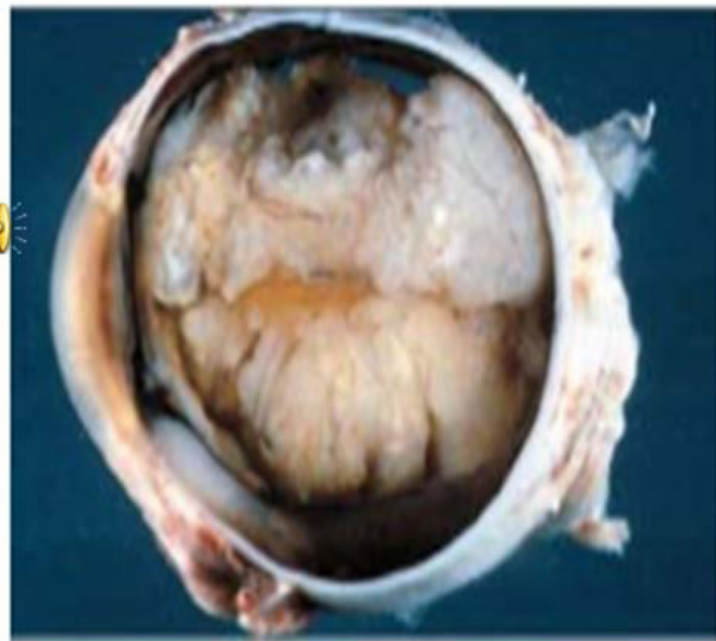




# Syndrome de Lynch



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



Rétinoblastome

# Facteurs génétiques


- **Voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse colorectale**
  - Cinq voies de signalisation sont très fréquemment impliquées dans la carcinogenèse colique, comme dans de nombreux autres cancers :
    - Wnt/ $\beta$ -caténine,
    - EGFR/RAS/RAF/MAPK,
    - PI<sub>3</sub>K/AKT,
    - TGF $\beta$ /SMAD,
    - et TP53.
  - Quel que soit le type d'instabilité génomique impliqué dans le CCR (instabilité chromosomique, instabilité microsatellitaire ou instabilité épigénétique), ces mêmes voies de signalisation sont habituellement touchées, les altérations pouvant cependant concerner des protéines différentes.

# Facteurs génétiques

- **Instabilité chromosomique** : se caractérise par une aneuploïdie (le plus souvent une polyploïdie), associée à la présence de pertes et de gains de fragments chromosomiques.
- **Instabilité microsatellitaire** : secondaire à un défaut du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou système MMR, touchant plus particulièrement les séquences répétitives de type microsatellite
- **Instabilité épigénétique** : anomalie de méthylation de l'ADN, alors que la séquence d'ADN est normale.



# 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.