

UE Cancérologie - DFGSM3



Pr. Pierre Saintigny

Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Léon Bérard

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

CRCL.
CENTRE DE
RECHERCHE EN
CANCÉROLOGIE
DE LYON

CENTRE
DE LUTTE
CONTRE LE CANCER
LEON
BERARD

Item 291 – Cancérogenèse, oncogénétique



Liens d'intérêt

❖ Financements de projets de recherche

- Astra-Zeneca
- Roche
- Fondation Bristol-Myers-Squibb
- Novartis
- Illumina
- Omicure/ArianaPharma
- Owkin

❖ Membre du Conseil scientifique

- HTG molecular diagnostics

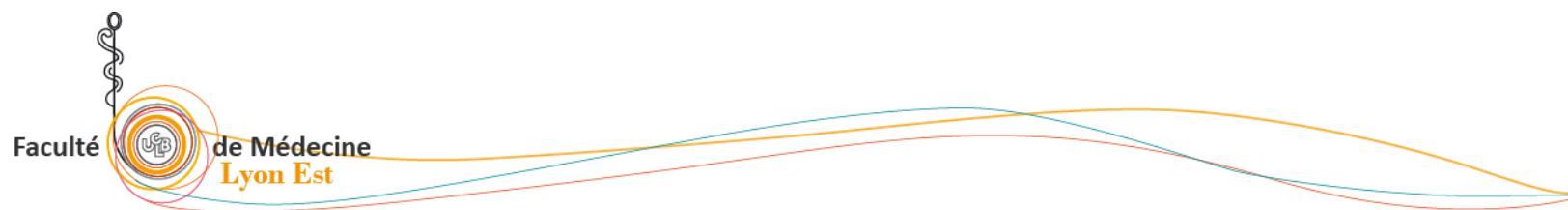


UE CANCEROLOGIE

Responsables d'UE : P. SAINTIGNY, A. DUPRÉ

DATES ET HORAIRES	COURS	ITEM	ENSEIGNANTS	SALLE
COURS INTRODUCTIF : HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS				
Vendredi 29/08 15h - 17h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 1/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
EPIDEMIOLOGIE				
Mercredi 03/09 16h – 18h	Epidémiologie, facteurs de risque,	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
Lundi 08/09 15h - 17h	Prévention et dépistage des cancers	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
MODALITES DIAGNOSTIQUES				
Mardi 09/09 13h - 15h	Diagnostic des cancers, signes d'appel incluant les syndrômes paranéoplasiques, investigations paracliniques incluant les marqueurs tumoraux sériques, caractérisation du stade, pronostic [illustrer imagerie dans quelques situations]	Item 292	Isabelle Ray-Coquard	Amphi A
Vendredi 12/09 15h - 16h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 2/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 12/09 16h - 18h	Le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'anatomie et cytologie pathologiques	Item 293	Pierre Saintigny	Amphi A
MODALITES THERAPEUTIQUES				
Mercredi 08/10 13h - 15h	Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie).	Item 294	13h Vincent Grégoire 14h Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 10/10 13h - 15h	La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade – Exemples pratiques	Item 294	Lucas de Crignis	Amphi A
PARCOURS : PRISE EN CHARGE GLOBALE				
Mercredi 05/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	13h Pierre Saintigny 13h30 Gisèle Chvetzoff	Amphi A
Mercredi 19/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	Guilhem Paillard Brunet Astrid Morel	Amphi A

ED Oncologie : Mercredi 26/11/2025			
HORAIRES	GROUPES	ENSEIGNANTS	SALLES
Mercredi 26/11/25 14h00 – 15h30	Groupes 1 – 2 (60 étudiants)	Aurélien Dupré	Salle RB-201
	Groupes 3 - 4	Waisse Waissi	Amphi Carraz
	Groupe 5 - 6	Camille Lecomte	Amphi 1
	Groupe 7 – 8 – 9	Khalil Hodroj	Salle des pas perdus
	Groupes 10 – 11-12	Alexandre Beige	Amphi 3 bis
Mercredi 26/11/25 15h30 - 17h00	Groupes 13 - 14	Aurélien Dupré	Salle RB-201
	Groupes 15 - 16	Waisse Waissi	Amphi 3 bis
	Groupes 17 – 18	Camille Lecomte	Amphi 1
	Groupes 19-20	Alexandre Beige	Amphi Carraz



- Contrôle continu remplacé par des QCM/**TCS** : pendant l'ED (26/11/2025)
 - Item 290, 291, 292, 293, **294 & 295**
 - rang A & B
- ET : 30 questions, 45 min
 - Item 290, 291, 292, 293, 294 & 295
 - rang A & B

Objectifs pédagogiques (item 291)

- Décrire l'histoire naturelle du cancer
- Connaître les implications cliniques des données d'oncogénétique constitutionnelle et somatique
- Décrire les principales étiologies professionnelles des cancers et expliquer les principes de dépistage des cancers professionnels

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Éléments physiopathologiques	histoire naturelle des cancers	Connaitre les principaux mécanismes de cancérogenèse : initiation-promotion-progression / dysplasie - carcinome in situ - carcinome invasif / invasion locorégionale et dissémination métastatique / prédisposition - lésion précancéreuse
A	Définition	Connaitre la distinction entre cancer sporadique, familial et syndrome génétique de prédisposition au cancer	Généralités sur les formes familiales ou individuelles
A	Définition	Définitions - généralités sur les cancers professionnels	Connaitre la définition des cancers professionnels
A	Étiologies	Principaux facteurs de risque des cancers professionnels	Lister les principaux facteurs de risque de cancers professionnels (cancer bronchique, mésothéliome, tumeurs malignes de vessie et des voies urinaires, leucémies aigues, tumeurs malignes cutanées, cancers naso-sinusiens, cancers du nasopharynx)

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Définition	Généralités: approche constitutionnelle et tumorale	Définir et distinguer variations somatiques et constitutionnelles,
B	Éléments physiopathologiques	physiopathologie des cancers sporadiques : facteurs de risque	Tabac soleil alcool inflammation chronique...
B	Éléments physiopathologiques	Biologie des cellules cancéreuses	Lister les caractéristiques principales des cellules cancéreuses, connaitre le concept de cellule souche tumorale et de transition épithéliomésenchymateuse
B	Définition	Oncogène et gène suppresseur de tumeur	Connaitre la définition et le rôle dans le processus de cancérisation d'un oncogène et d'un gène suppresseur de tumeur
B	Définition	Hétérogénéité tumorale	Définir le concept d'hétérogénéité génétique tumorale

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Diagnostic positif	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome sein-ovaire	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome héréditaire sein-ovaire
B	Diagnostic positif	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome de Lynch	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome de Lynch - distinguer phénotype tumoral MSI et syndrome de Lynch
B	Définition	Polypose adénomateuse Familiale	Connaitre la définition du syndrome de Polypose Adénomateuse Familiale, les gènes à l'origine de ce syndrome
B	Éléments physiopathologiques	Principales anomalies génétiques	Définir et distinguer les principaux types d'anomalies génétiques observées dans les cellules cancéreuses - BRCA1-2 et Lynch
B	Prévalence, épidémiologie	Prévalence des cancers professionnels	Fréquence des expositions et part attribuable liée aux expositions professionnelles

Situations de départ (SDD) associé à l'item 291

- **178** Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique en cas de suspicion de cancer, de syndrome de prédisposition au cancer, ou de cancers professionnels
- **180** Interprétation d'un compte rendu d'anatomo-pathologie
- **181** Tumeurs malignes sur pièce opératoire/biopsie: la lecture d'un compte rendu d'anatomie pathologique doit permettre d'Identifier le cas échéant 1) la présence d'une pathologie prédisposant au développement de lésions cancéreuses, 2) l'existence d'une lésion précancéreuse et 3) l'existence d'une lésion cancéreuse invasive
- **231** Demande d'un examen d'imagerie
- **232** Demande d'explication d'un patient sur le déroulement, les risques et les bénéfices attendus d'un examen d'imagerie
- **294** Consultation de suivi en gynécologie dans le cadre du dépistage des cancers gynécologiques, ou d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer du sein et/ou ovaire
- **303** Prévention/dépistage des cancers de l'adulte, que ce soit dans le cas de cancers sporadiques, des formes familiales ou des syndrômes de prédisposition
- **315** Prévention des risques professionnels; > 10% des travailleurs sont exposés à au moins un agent cancérogène au cours de leur travail

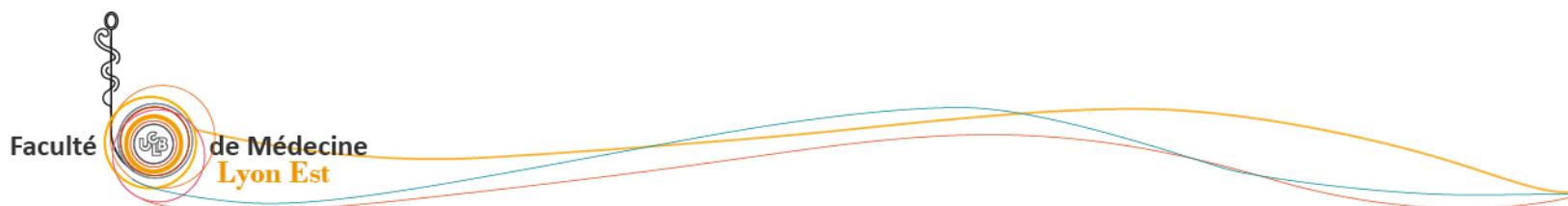


Plan du cours

- 1. Histoire naturelle: perspective clinique**
- 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes**
- 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs**
- 4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante**
- 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale**

Pause

- 6. Éléments de la biologie des cancers**
- 7. Caractéristiques essentielles des cancers**
- 8. Anomalies génétiques des cancers**

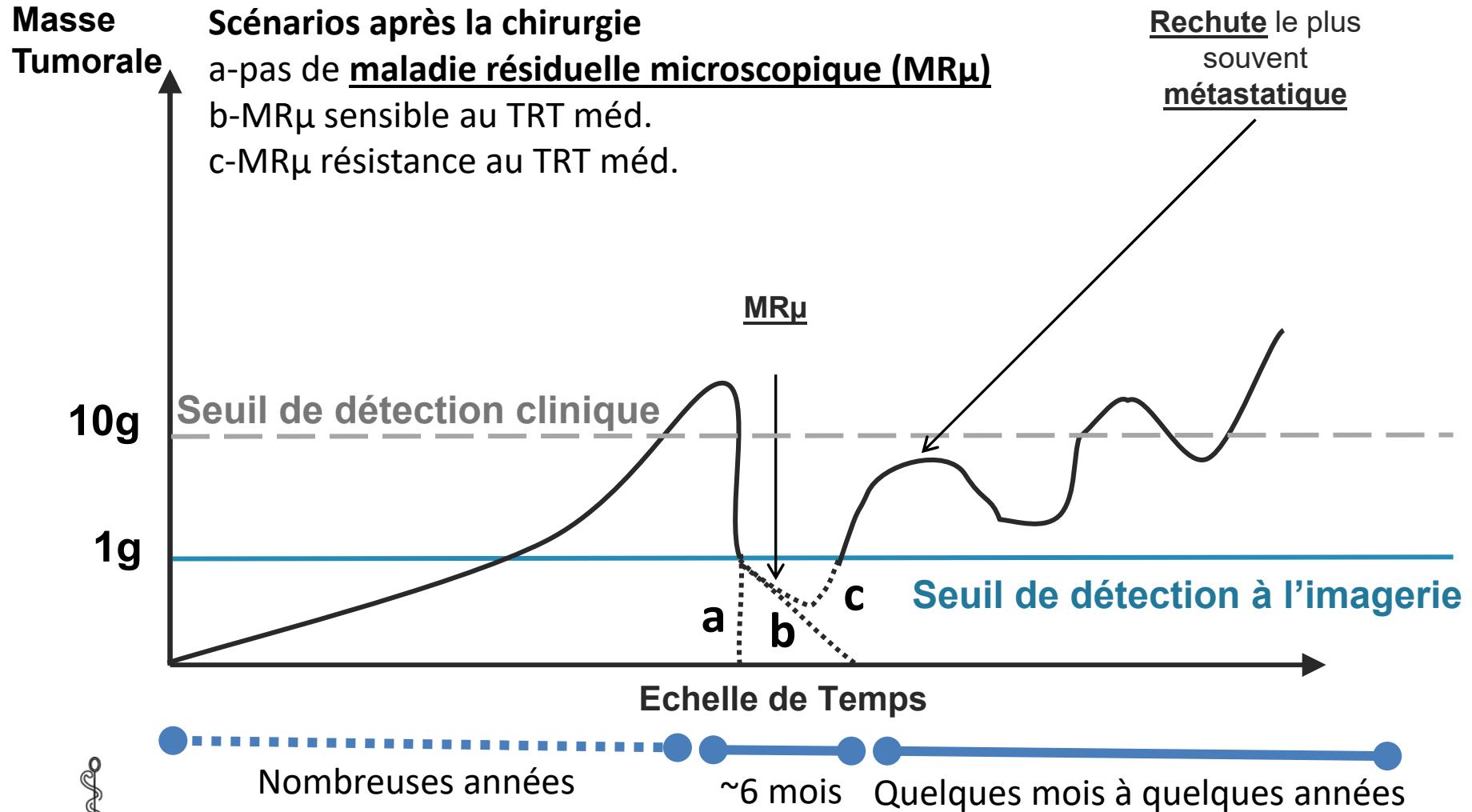


Plan du cours

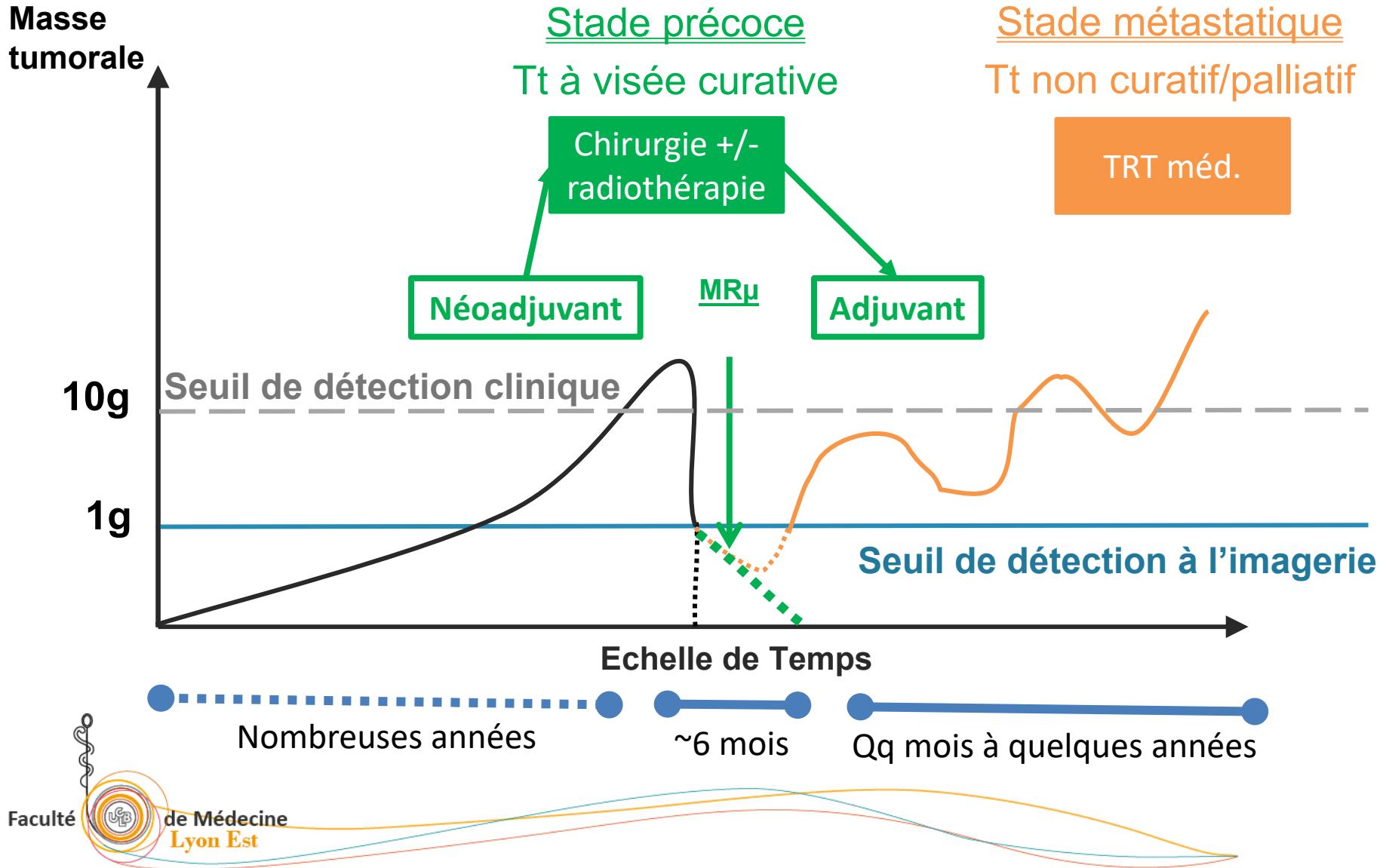
- 1. Histoire naturelle: perspective clinique**
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers



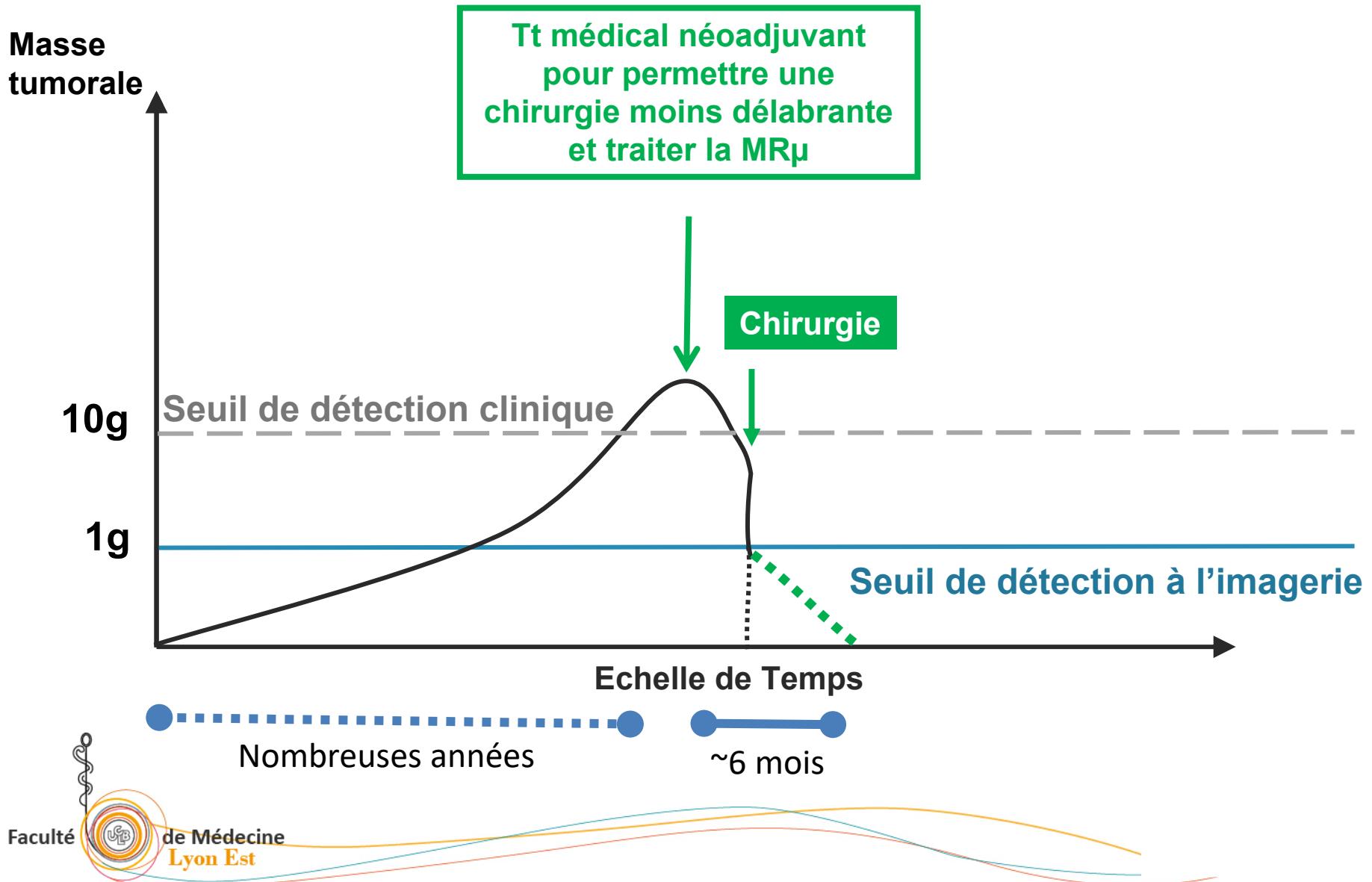
1. Histoire naturelle : perspective clinique



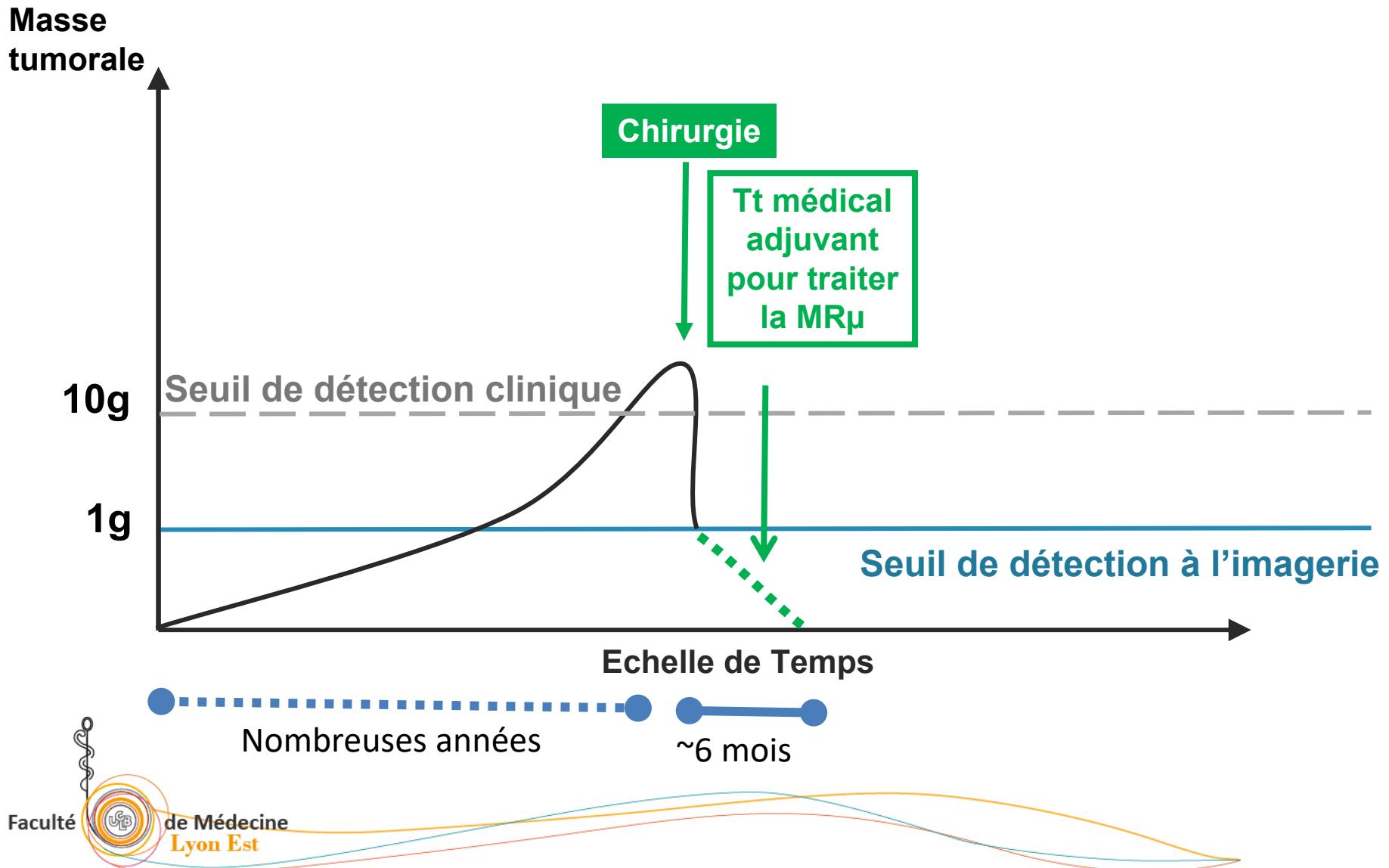
Indications des traitements



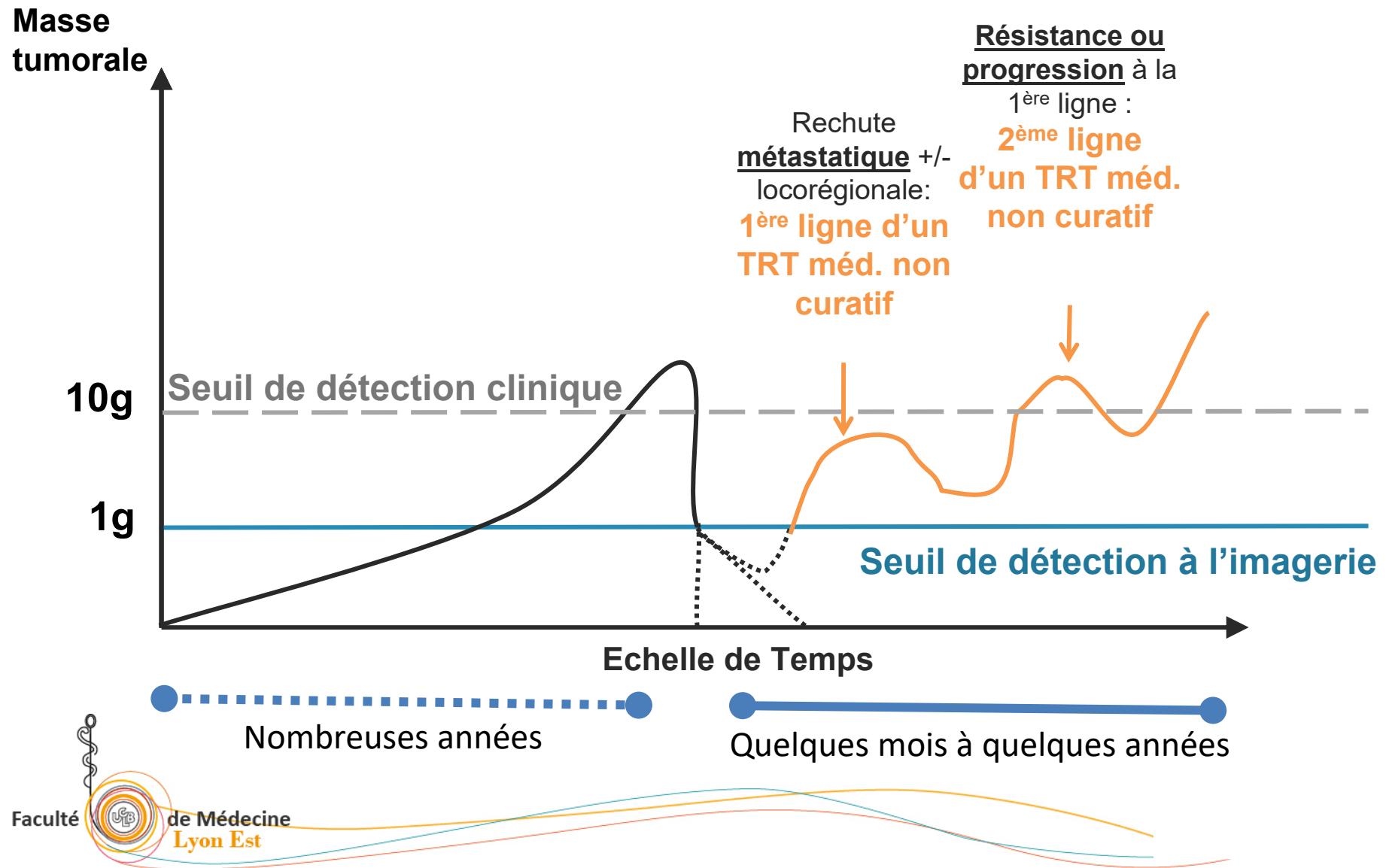
Traitements curatifs



Traitements curatifs



Traitements palliatifs



Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
- 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes**
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers



2. Carcinogénèse : processus multi-étapes

- **Immortalisation**
 - Absence de sénescence répllicative

puis

- **Transformation**
 - Perte de l'inhibition de contact
 - Capacité à proliférer sans ancrage
 - Formation de tumeur après greffe dans des souris immunodéprimées



2. Carcinogenèse : processus multi-étapes

- Trois étapes « classique »
 - **Initiation** : lésion rapide, irréversible et transmissible à l'ADN (facteurs physiques, chimiques, viraux) => lésions précancéreuses
 - **Promotion** : exposition prolongée, répétée ou continue à des facteurs mitogènes => expansion clonale
 - **Progression** : acquisition de multiples caractéristiques biologiques (« hallmarks ») favorisant l'invasion locale et à distance

Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
- 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs**
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale

Pause

6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers



3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome *in situ*
 - Carcinome invasif

Nomenclature des tumeurs: principes

1- Caractères évolutifs

- Tumeur bénigne
- Tumeur maligne

2- Origine de la cellule tumorale

- *Cellule épithéliale*
 - ❖ Muqueuse malpighienne (œsophage, canal anal, poumon, bouche, peau...)
 - ❖ Muqueuse glandulaire (estomac, colon, rectum, sein, poumon...)
 - ❖ Glande ou parenchyme (foie, pancréas)
- *Cellule conjonctive* (tissu de soutien, commun ou spécialisé)



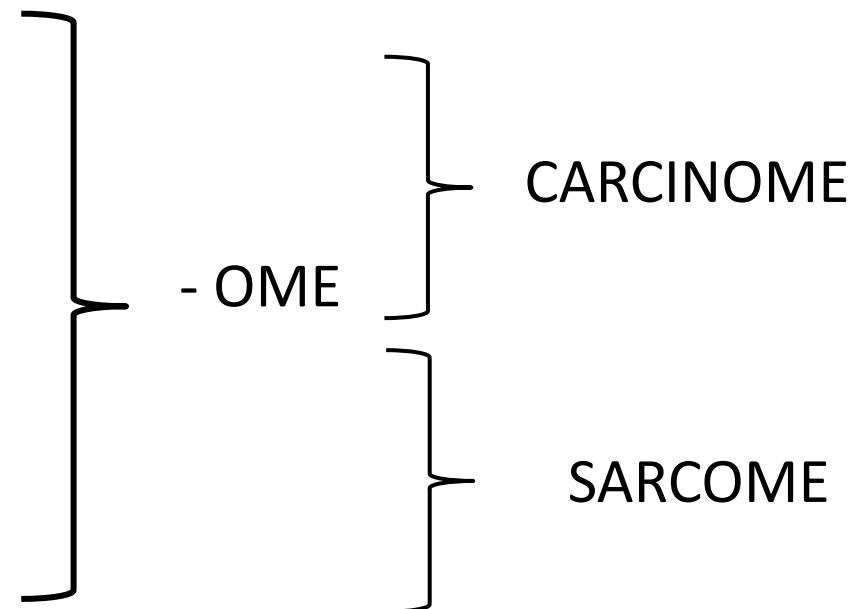
Nomenclature des tumeurs: principes

Localisation/origine

- T. épithéliale
 - Revêtement : peau, muqueuse
 - Glande, parenchyme
- T. conjonctif
 - TC commun
 - TC spécialisé

Nomenclature

T. Bénigne T. Maligne



Nomenclature des tumeurs: principes

Localisation/origine

- **T. épithéliale**
 - Muqueuse malpighienne: papillome (œsophage, anus...)
 - Muqueuse glandulaire: adé nome (colon, sein...)
 - Glande ou parenchyme (foie, pancréas endocrine)
- **T. conjonctif**
 - TC commun: fibrome
 - TC spécialisé: angiome, lipome, léiomyome



Nomenclature des tumeurs: principes

Localisation/origine

- **T. épithéliale**
 - Revêtement malpighien: carcinome épidermoïde (œsophage, anus...)
 - Revêtement muqueux: adénocarcinome: colon, estomac, sein
 - Glande, parenchyme: adénocarcinome (foie, pancréas exocrine)
- **T. conjonctif**
 - TC commun: fibrosarcome
 - TC spécialisé: léiomysarcome, agiosarcome, liposarcome

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome *in situ*
 - Carcinome invasif

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - **Hyperplasie:** augmentation anormale du nombre de cellules d'un tissu ou d'un organe, sans modification de l'architecture ou de la cytologie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome in situ
 - Carcinome invasif

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - **Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade): anomalies de la prolifération et de la différentiation cellulaire, entraînant des anomalies architecturales tissulaires et des anomalies cytologiques (mitoses, anomalies nucléaires); évolution : stabilité, régression ou progression**
 - Carcinome in situ
 - Carcinome invasif

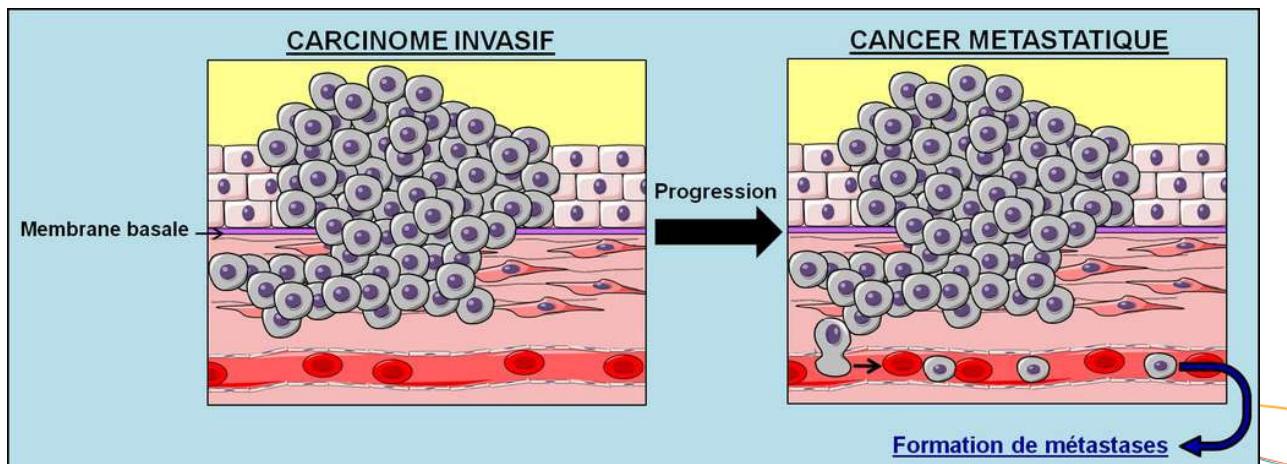
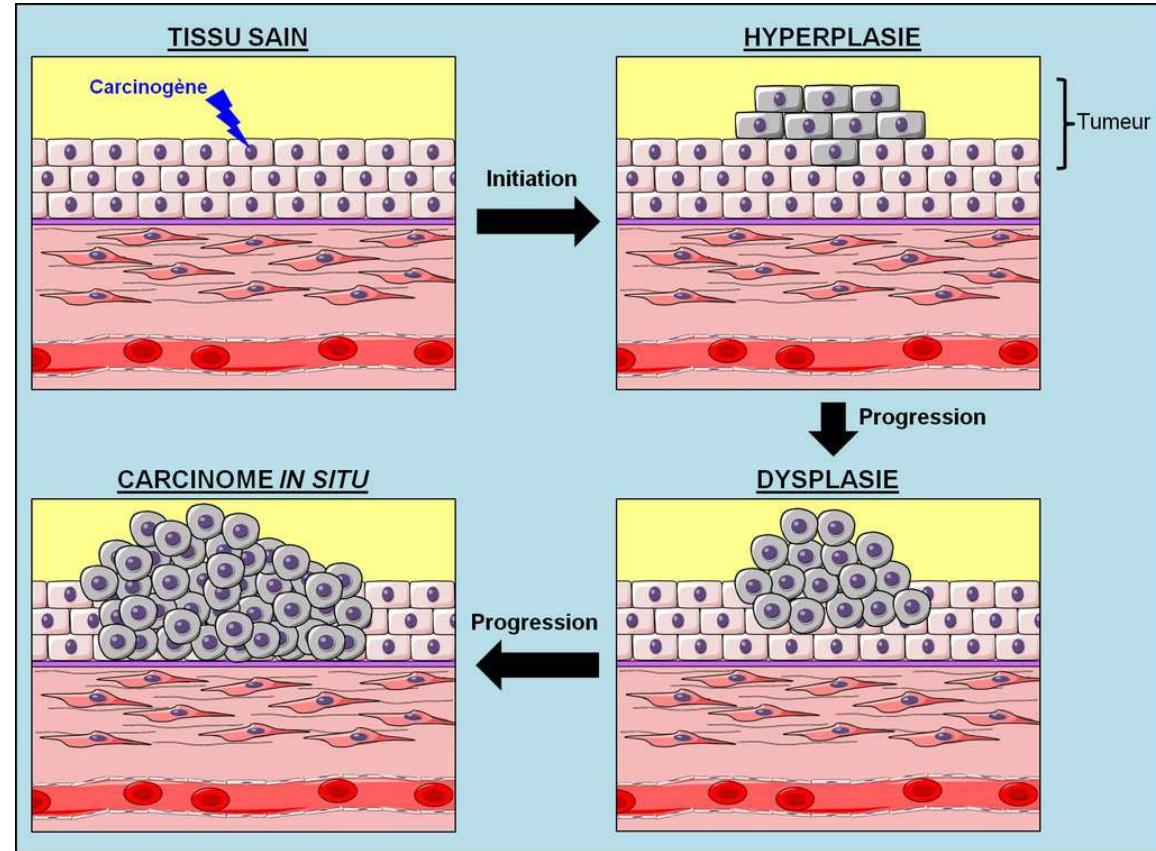
3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - **Carcinome *in situ***: anomalies de la prolifération et de la différentiation cellulaire associées à des anomalies d'organisation des cellules entre elles sans franchissement de la membrane basale (pas de stroma, pas de néoangiogenèse); évolution : stabilité, « régression » ou progression
 - Carcinome invasif

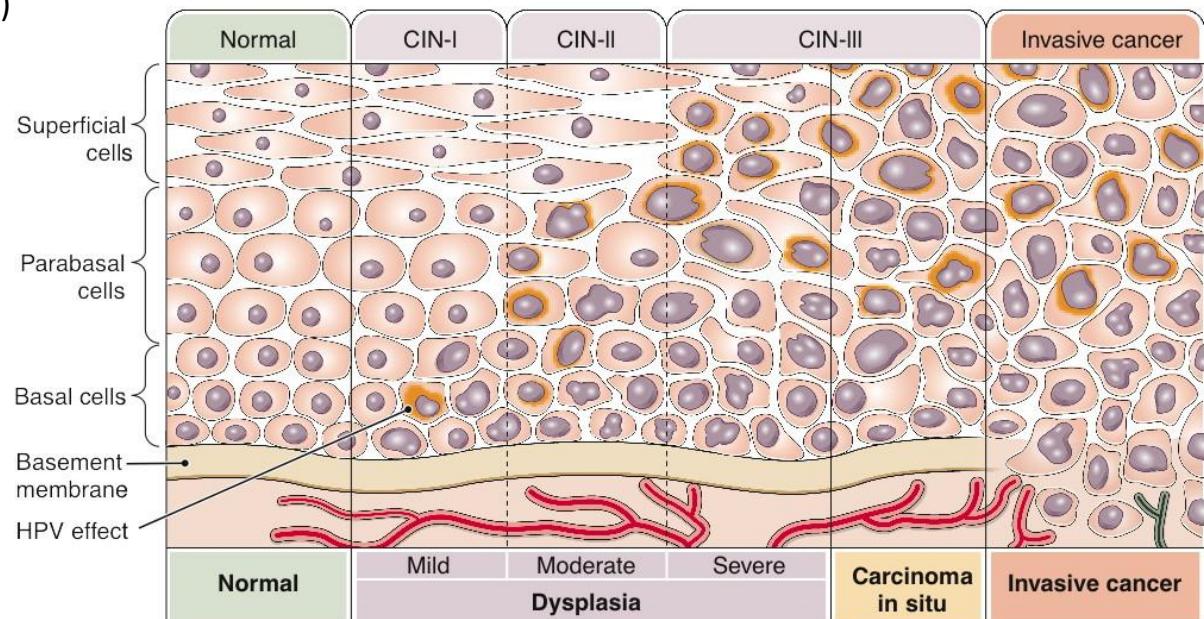
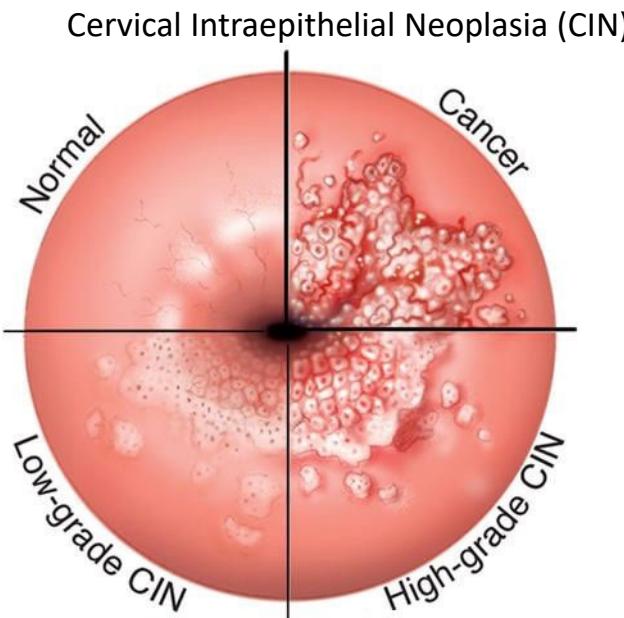
3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome in situ
 - **Carcinome invasif: franchissement de la membrane basale et envahissement du tissu conjonctif sous-jacent; stroma incluant des éléments mésenchymateux, immunitaires et une néoangiogenèse; pas de régression spontanée**

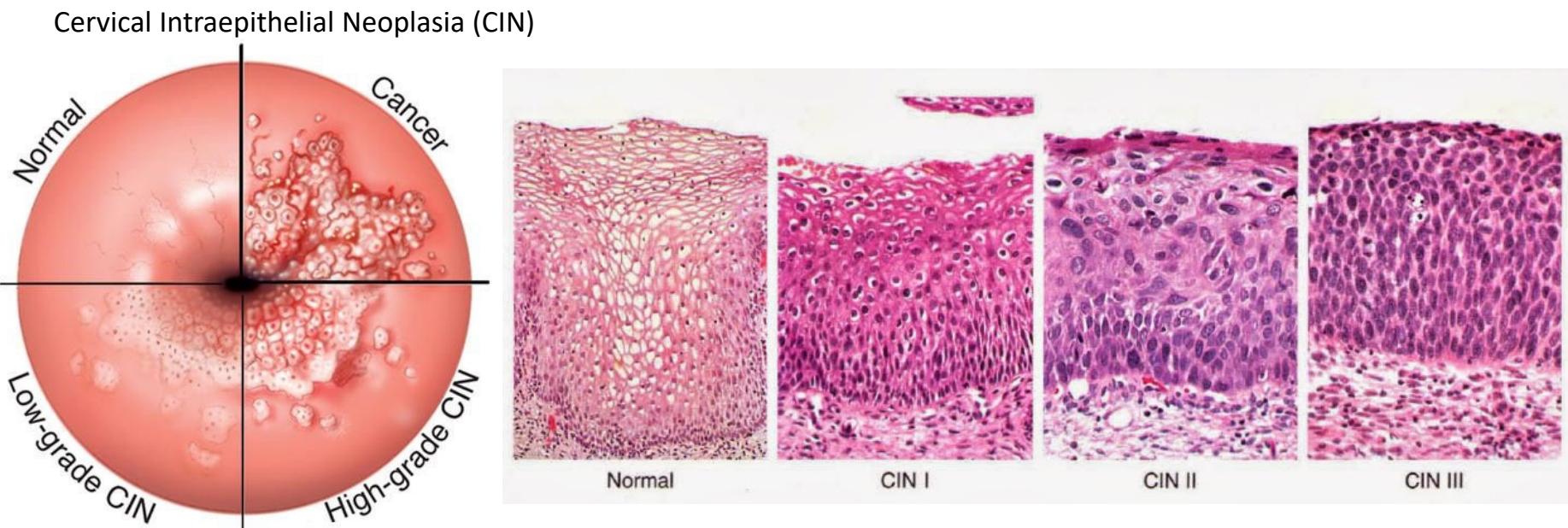
Modifications histologiques (schématiques) au cours de la transformation d'un épithélium en carcinome



Colposcopie et biopsie pour analyse histologique



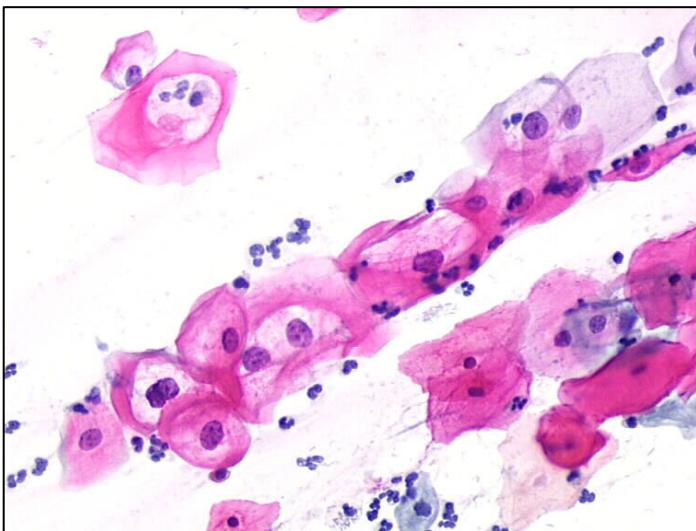
Colposcopie et biopsie pour analyse histologique



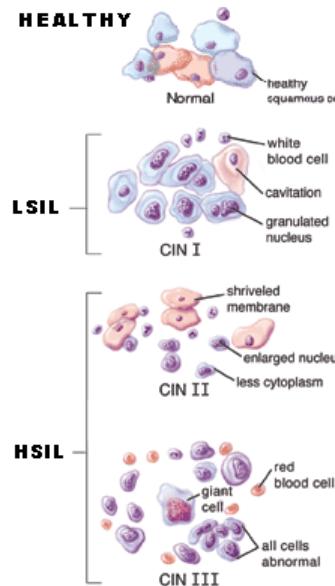
Dépistage organisé: frottis cervico-vaginal

Cytologie

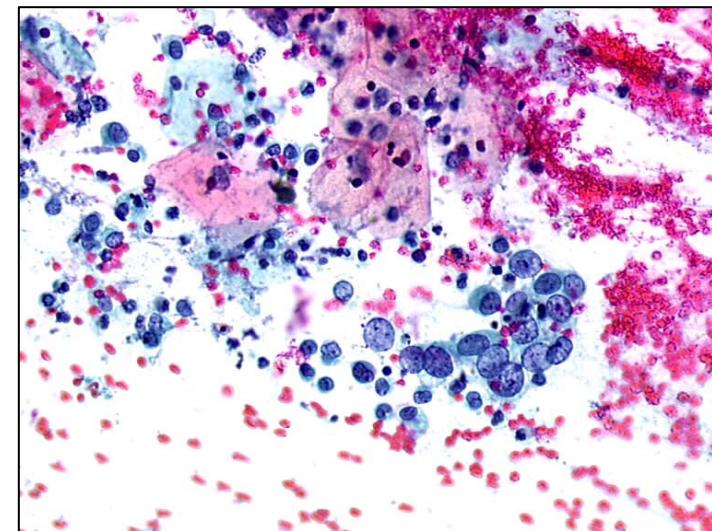
Coloration de Papanicolaou



Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)



Coloration de Papanicolaou



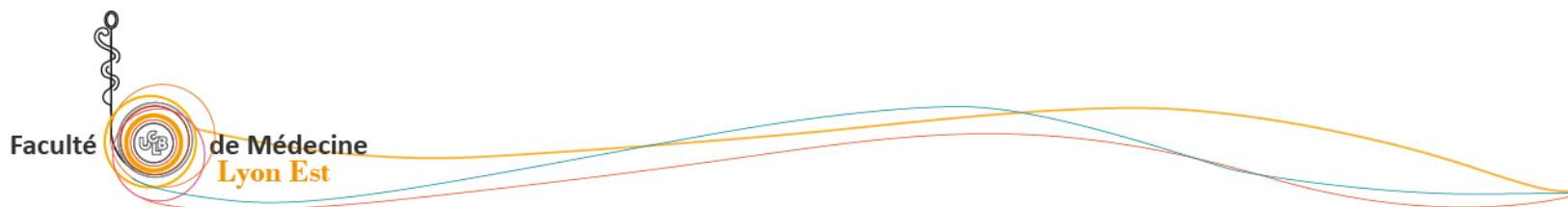
High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) with features suspicious of invasion

Dépistage du cancer du col de l'utérus

- Un dépistage régulier de la population cible devrait permettre de réduire l'incidence des cancers invasifs de 90 %
- 3 000 nouveaux cas et près de 1100 décès par an
- Pic d'incidence à 40 ans pour les cancers invasifs
- Entre 25 et 30 ans: deux examens cytologiques à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal
- Entre 30 et 65 ans: on recommande le test HPV / 5 ans si négatif

Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
 - 4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante**
 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
 7. Caractéristiques essentielles des cancers
 8. Anomalies génétiques des cancers



4. Prénéoplasie/pathologie prédisposante

- **Lésions prénéoplasiques/précancéreuses**
 - Lésion histologique associée à un risque élevé de survenue d'un cancer
 - Ex. hyperplasie atypique du sein, lésions orales à potentiel malin, dysplasie du col de l'utérus, polype adénomateux colorectal
- **Pathologie prédisposante**
 - Associée à un risque accru de développer une lésion cancéreuse
 - Ex. endobrachyoesophage, maladie de Crohn/rectocolite hémorragique, hémochromatose, ulcère veineux, immunosuppression....

Challenges de la prevention des cancers de la cavité orale

1. Identification des patients à haut risque

LEUCOPLASIE

CANCER

DYSPLASIE

C. EPIDERMOÏDE

0 à 30 ans

Images: Pitié Salpêtrière
<http://www.intechopen.com; Modern Pathology 2012>

2. Traiter le champ de cancérisation

Chimioprévention: Rétinoïdes, inhibiteurs de COX2, extraits de thé vert, thiazolidinediones, inhibiteur de l'EGFR..

Muqueuse orale

NASOPHARYNX

ORAL CAVITY

OROPHARYNX

HYPOPHARYNX

Leucoplasie orale

TRACHEA

ESOPHAGUS

Image: adaptée de Haute Autorité de Santé

Plan du cours

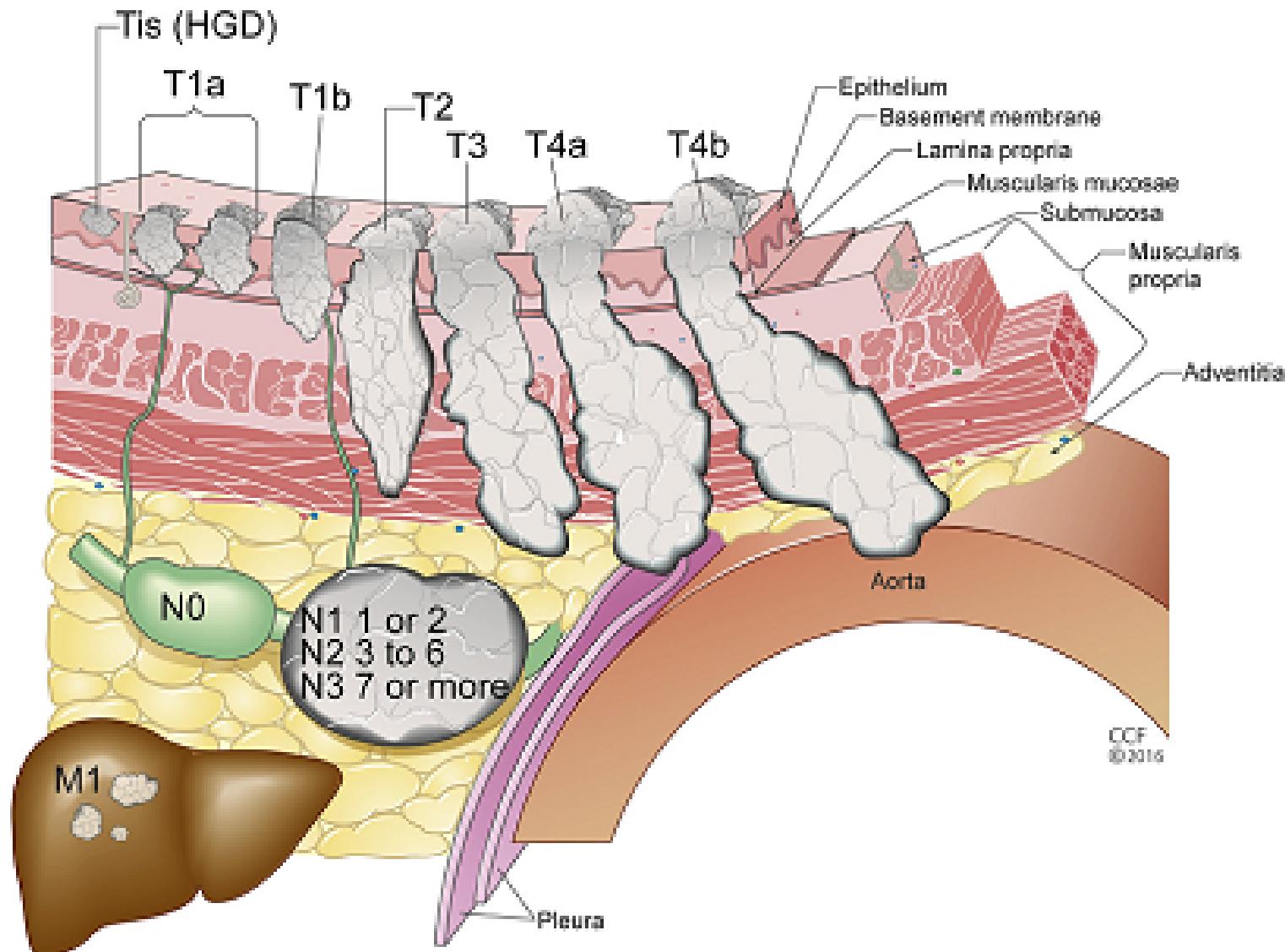
1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
- 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale**
- Pause**
6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

5. Histoire naturelle : dissémination tumorale

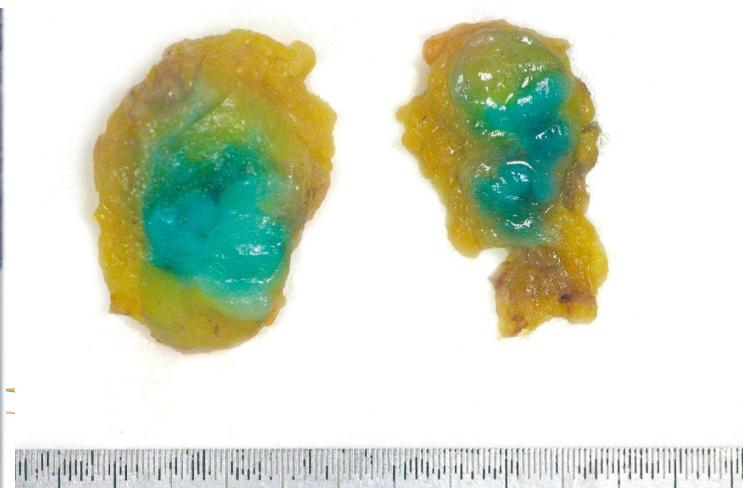
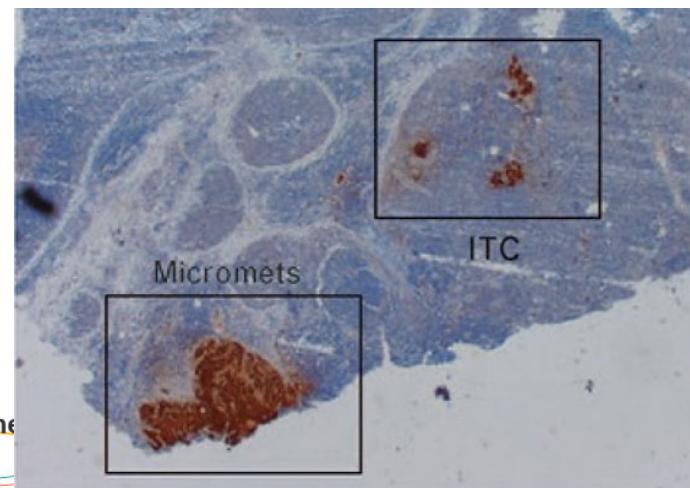
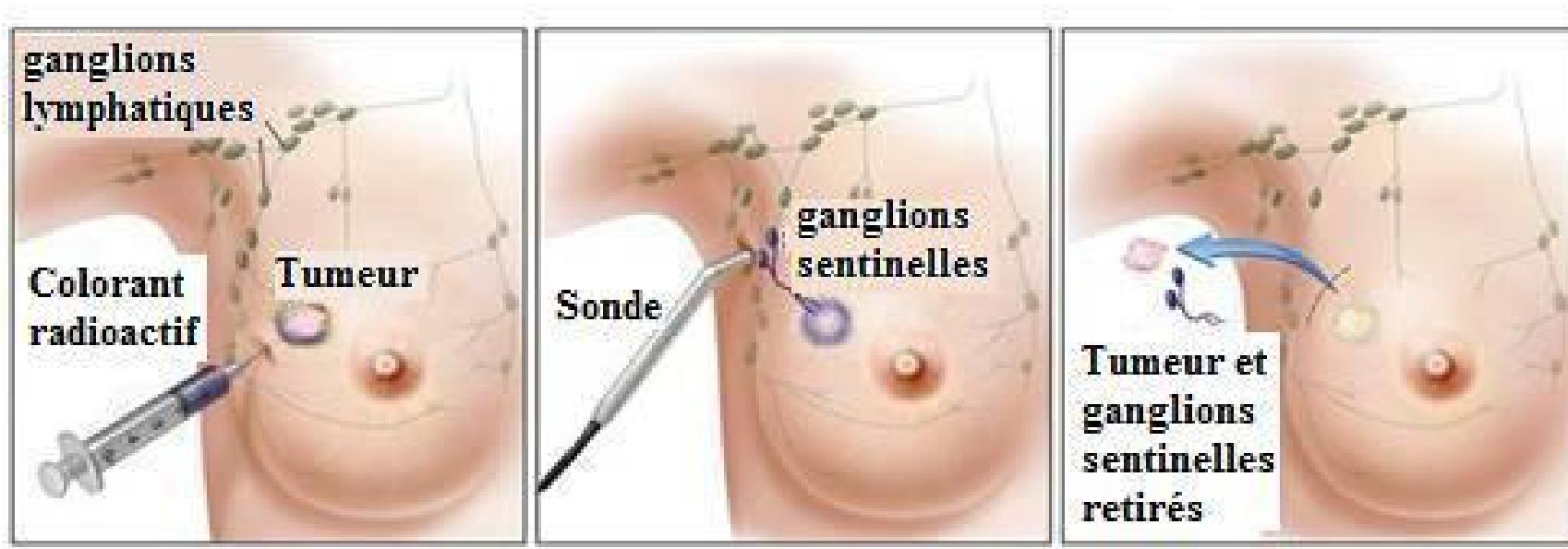
- **Invasion locorégionale**
 - Invasion des tissus adjacents par contiguïté
 - Invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques
 - Envahissement des gaines nerveuses
- **Dissémination et formation de métastases**
 - Par voie lymphatique: ganglion sentinelle = 1^{er} relais ganglionnaire
 - Par voie sanguine en fonction du drainage veineux porte ou cave
 - Intra-canalaire (voies urinaires)
 - Intra-cavitaire plèvre, péritoine, méninges
 - Localisation préférentielle selon le cancer primitif



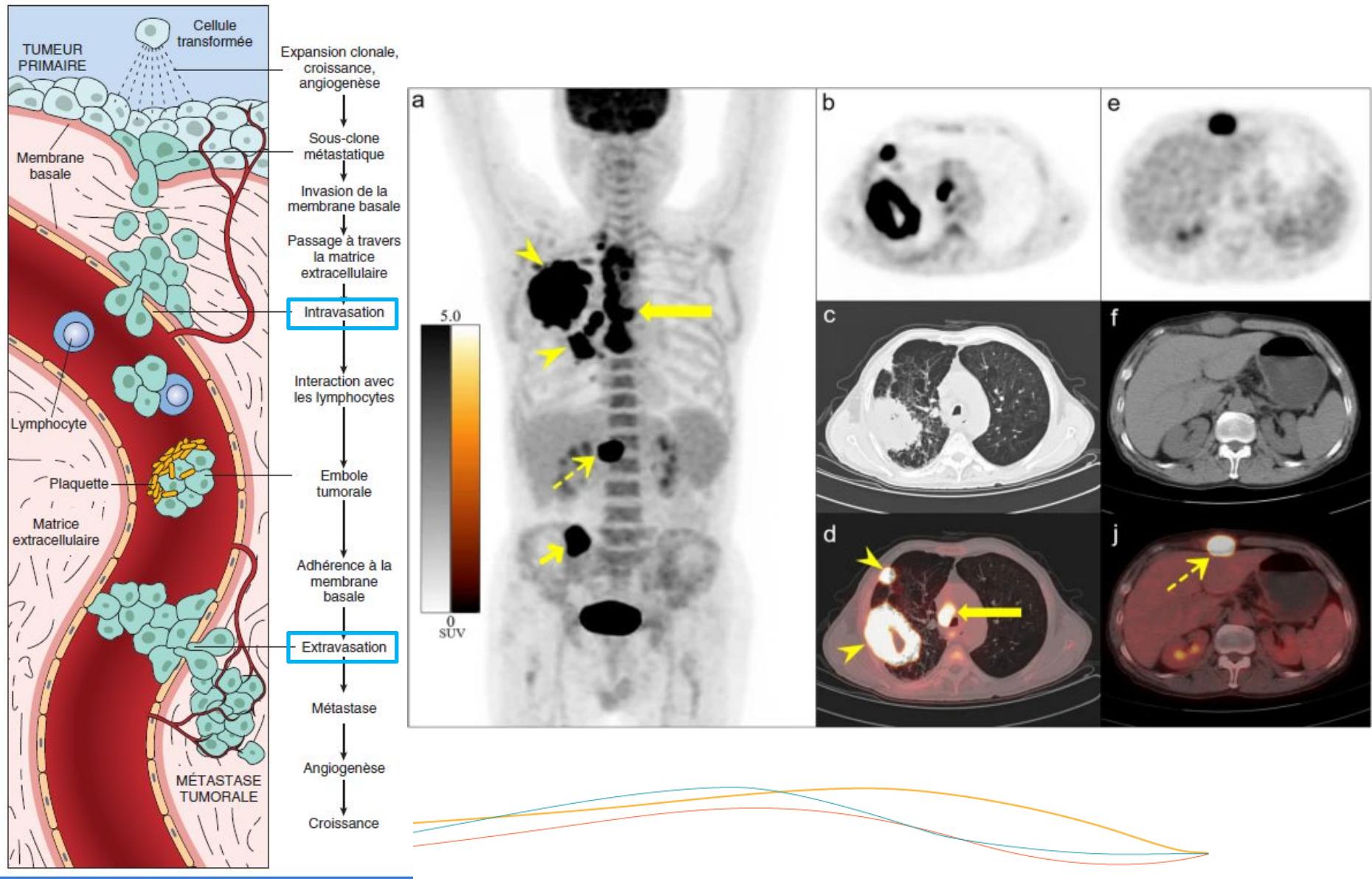
Dissémination et classification TNM (œsophage)



Dissémination lymphatique et ganglion sentinelle



Dissémination lymphatique et sanguine



6. Éléments de la biologie des cancers

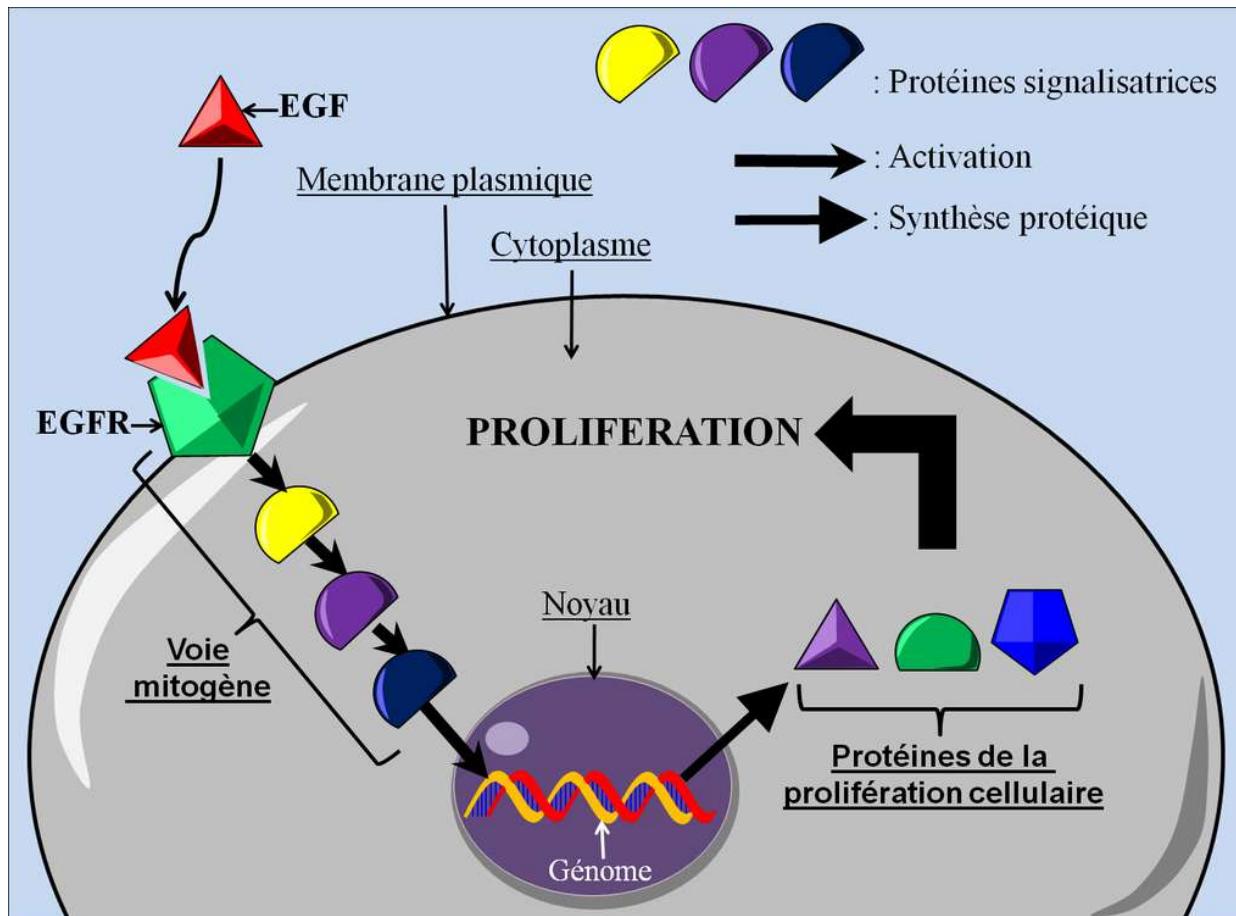


Plan du cours

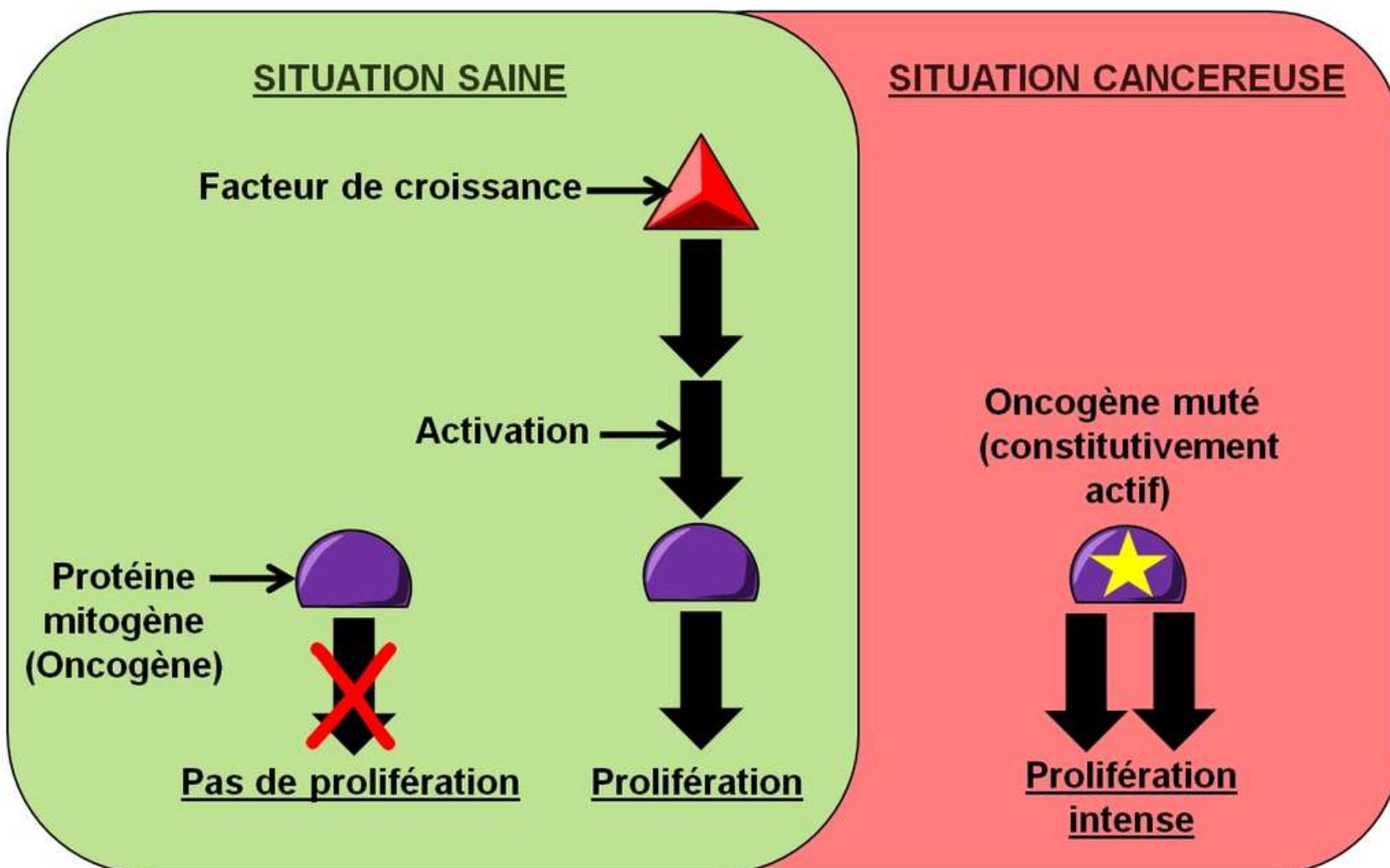
1. Histoire naturelle: perspective clinique
 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
 4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
- 6. Éléments de la biologie des cancers**
 7. Caractéristiques essentielles des cancers
 8. Anomalies génétiques des cancers



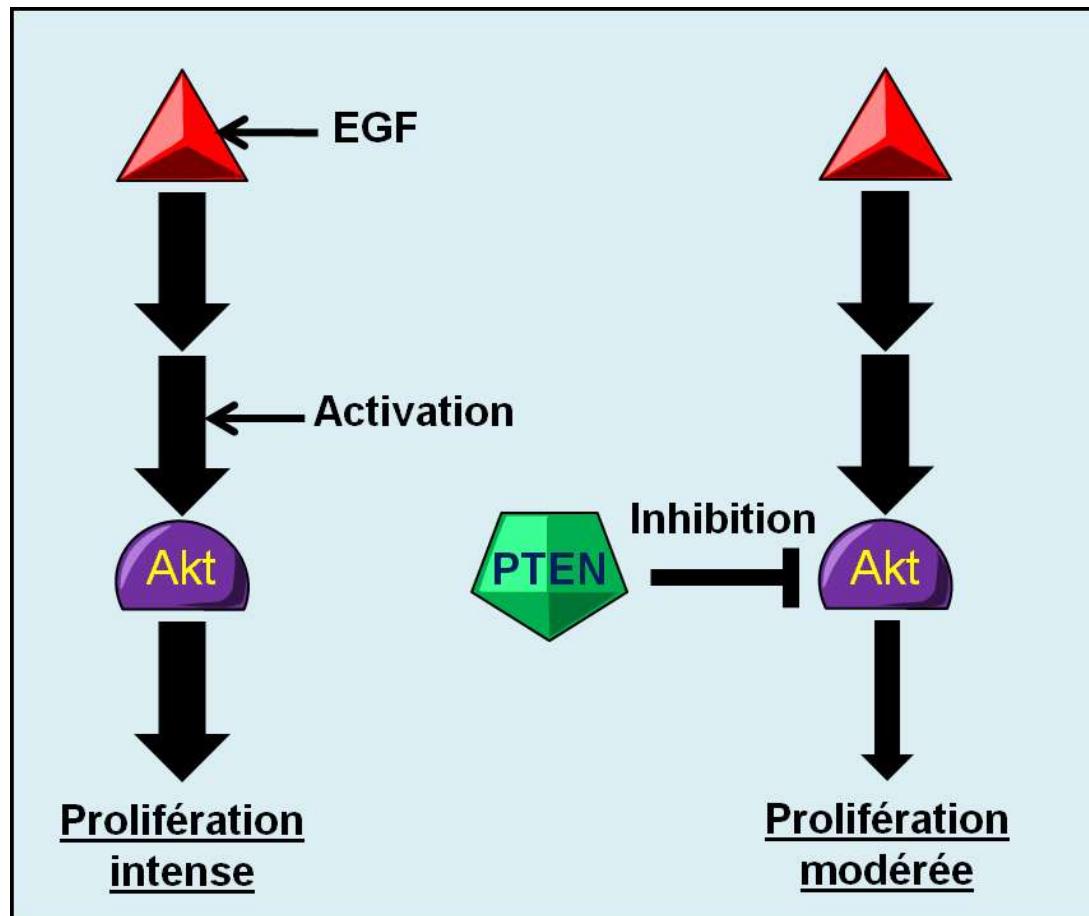
Signalisation de la prolifération cellulaire



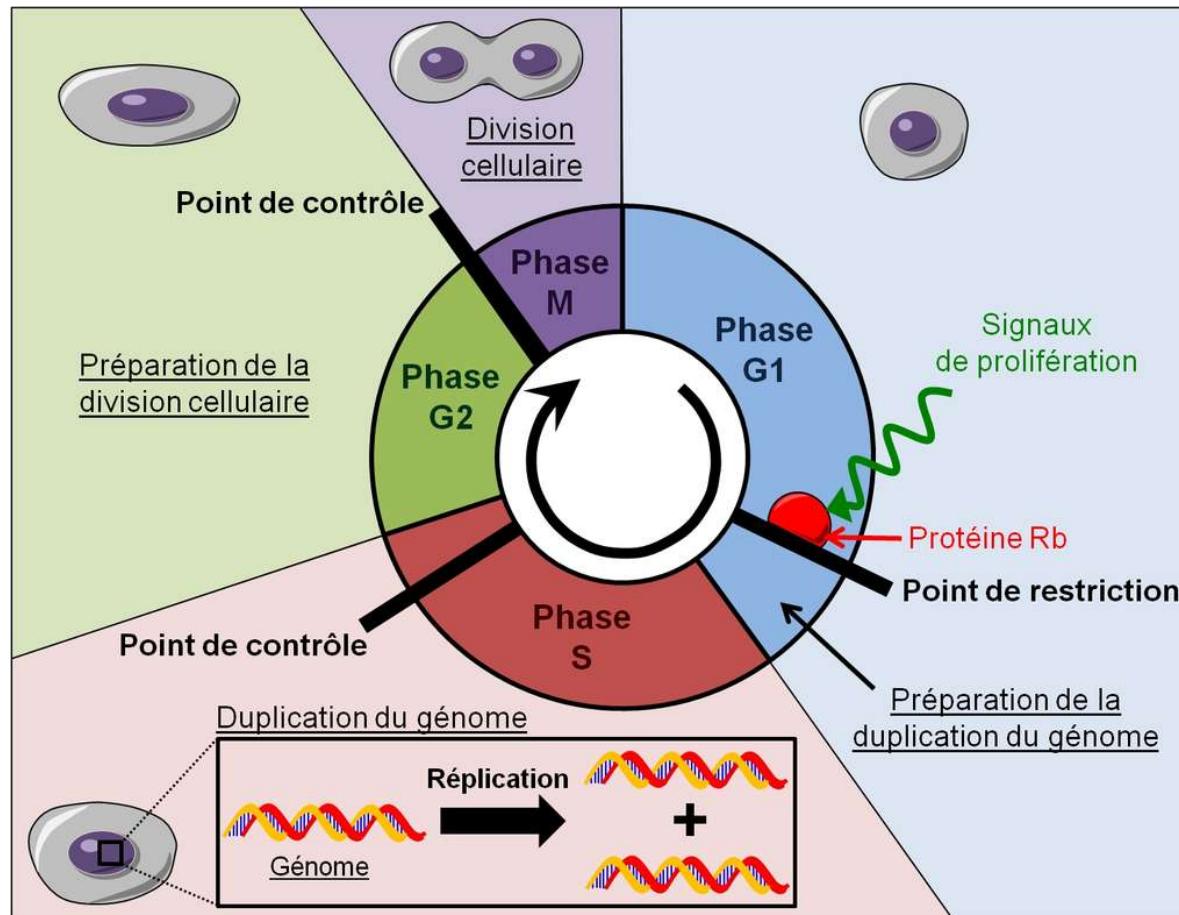
Dérégulation de la prolifération cellulaire



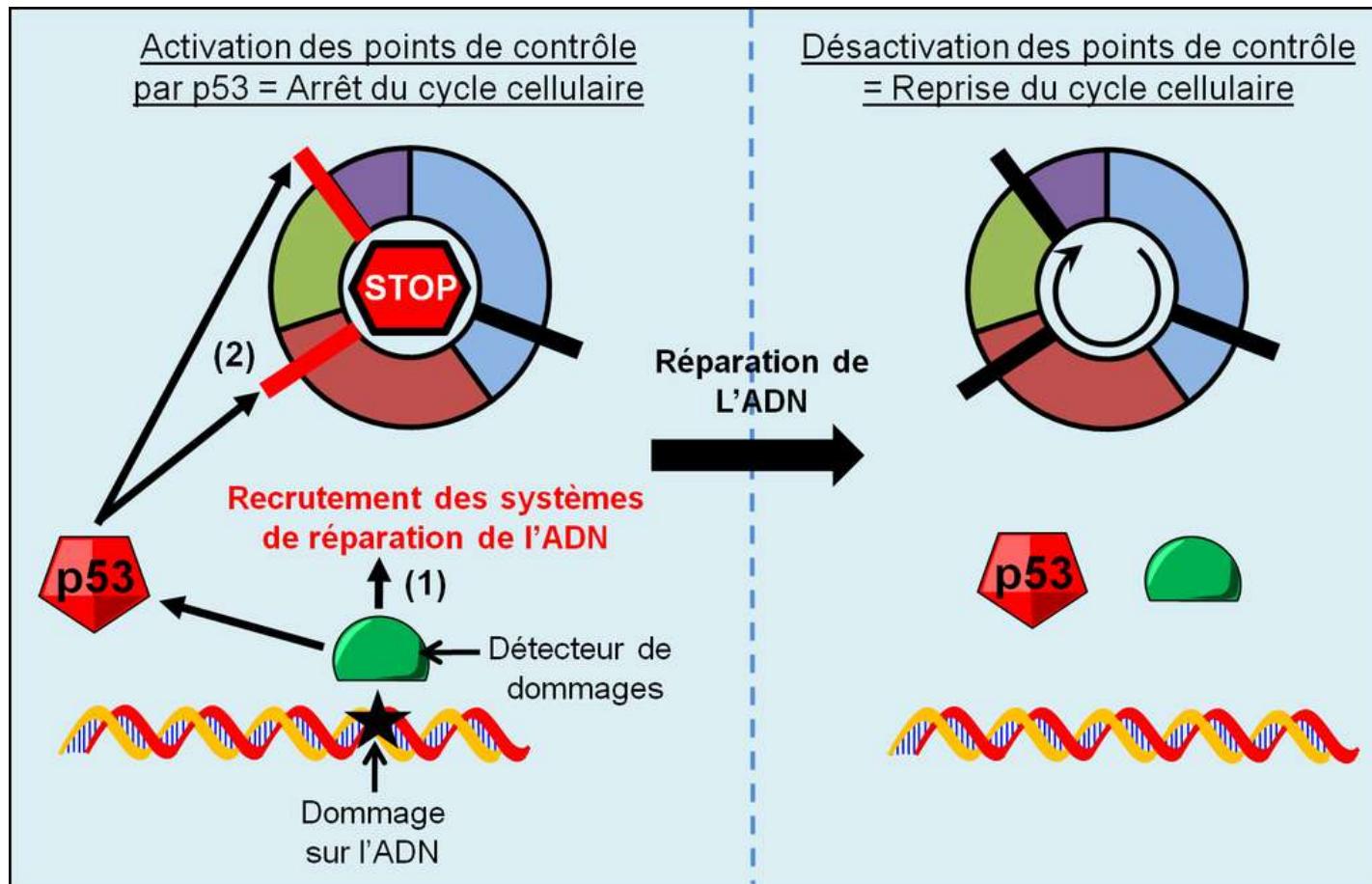
Mode d'action du gène suppresseur de tumeurs PTEN, régulateur de la prolifération



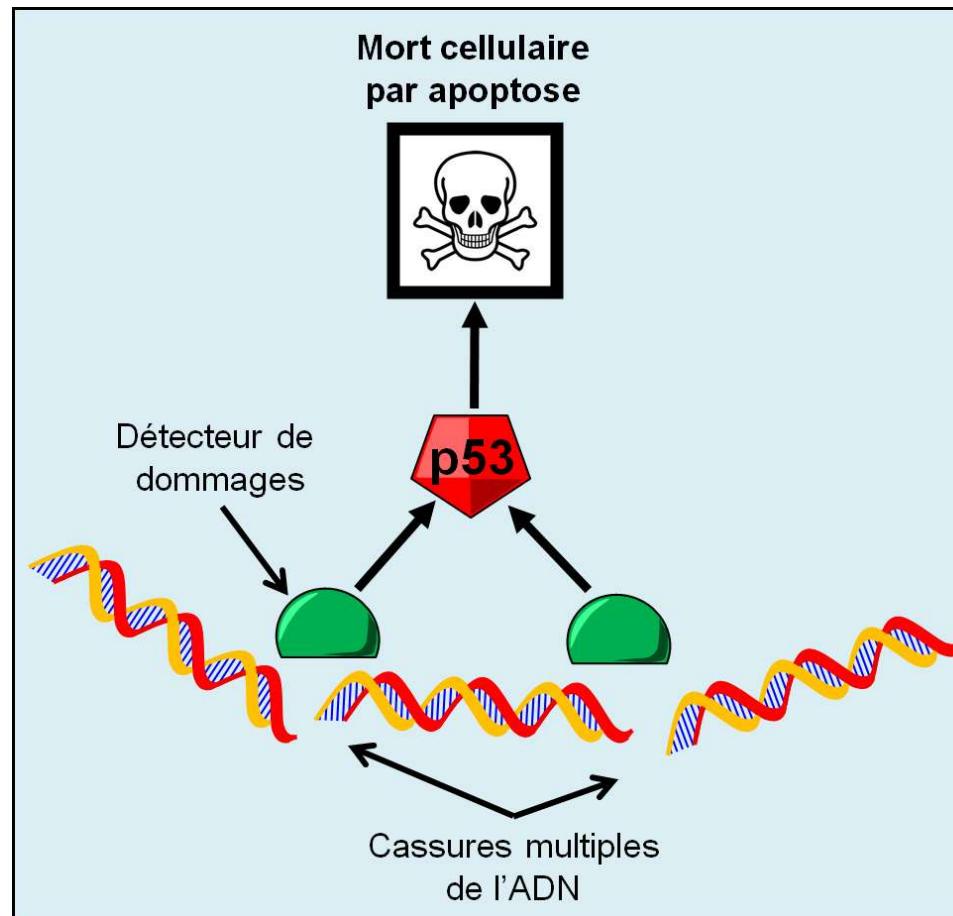
Le cycle cellulaire



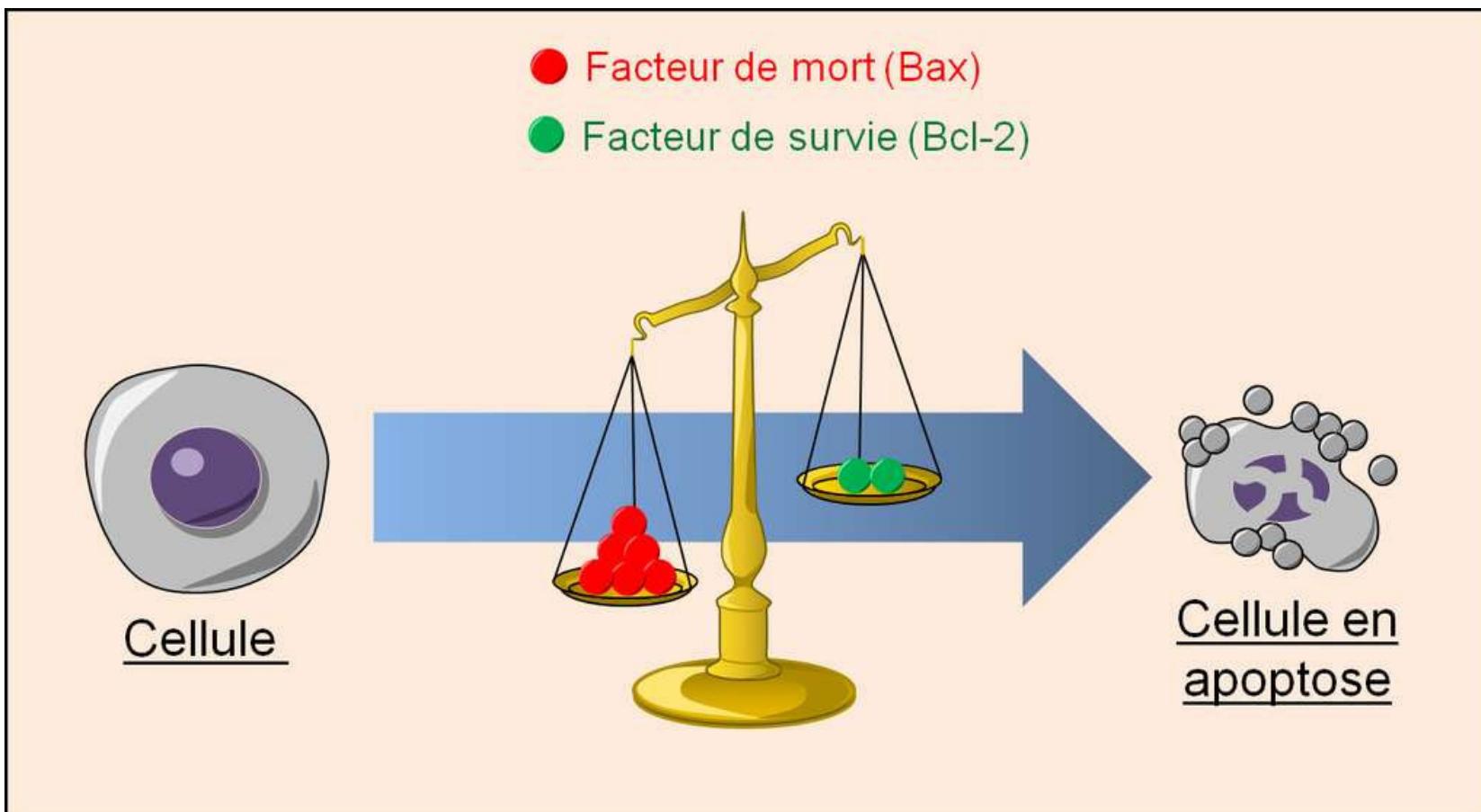
Rôle des gènes suppresseurs de tumeurs dans les dommages de l'ADN « réparables »



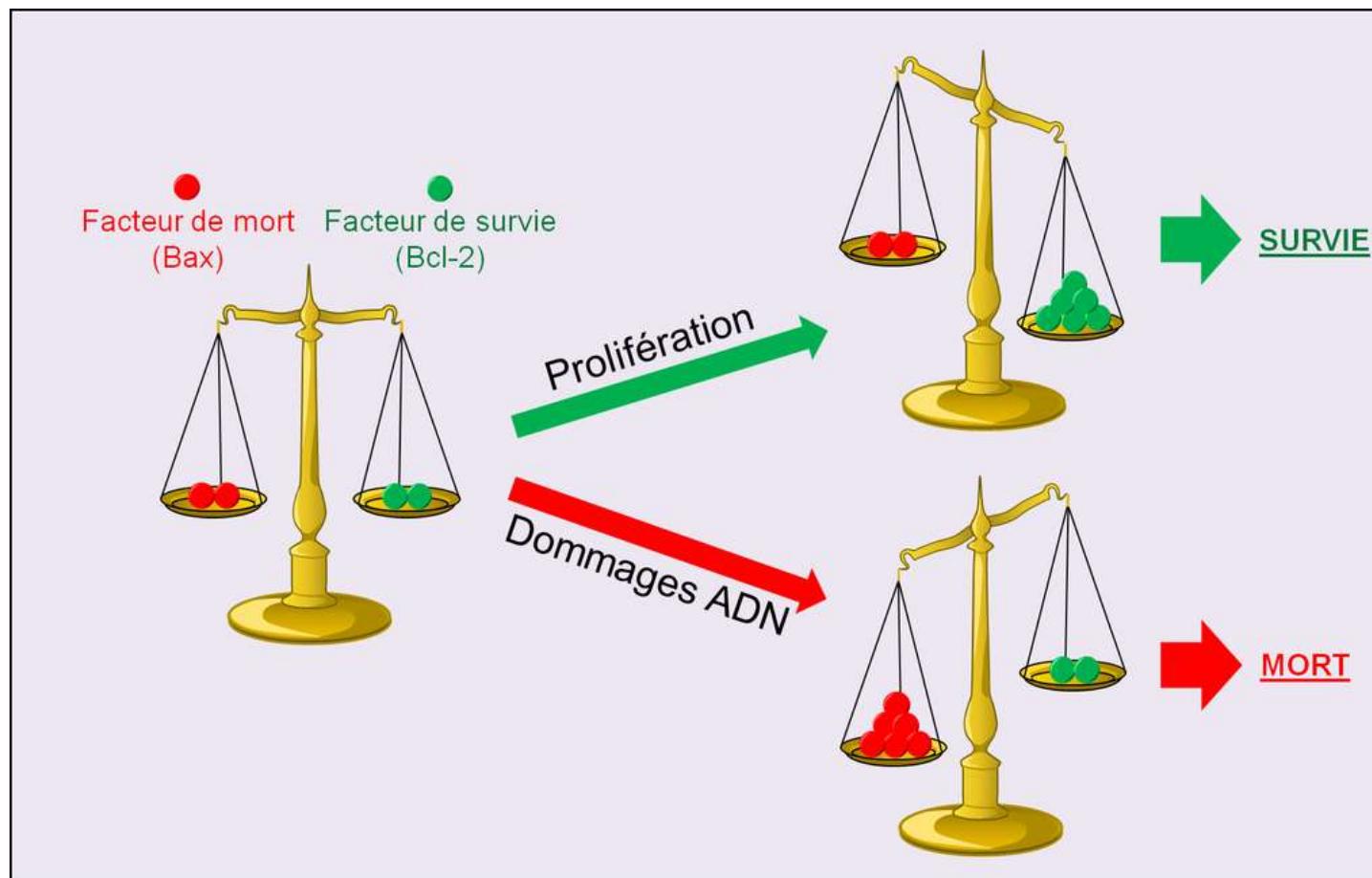
Rôle des gènes suppresseurs de tumeurs dans les dommages de l'ADN « irréparables »



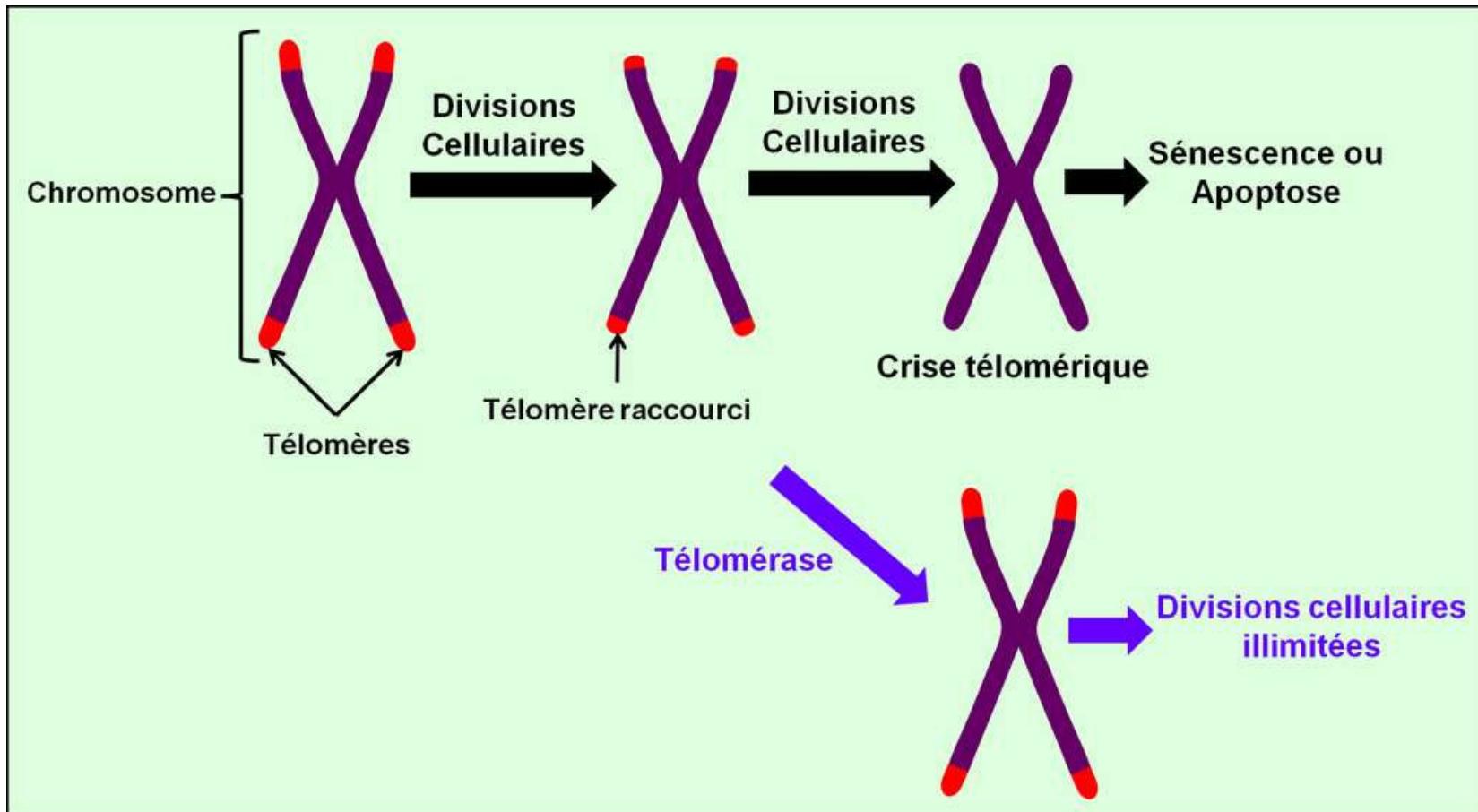
L'apoptose, ou mort cellulaire programmée



Les cellules cancéreuses sont soumises à des stress forts (oncogénique, métabolique...) : pour se protéger, elles inhibent l'apoptose



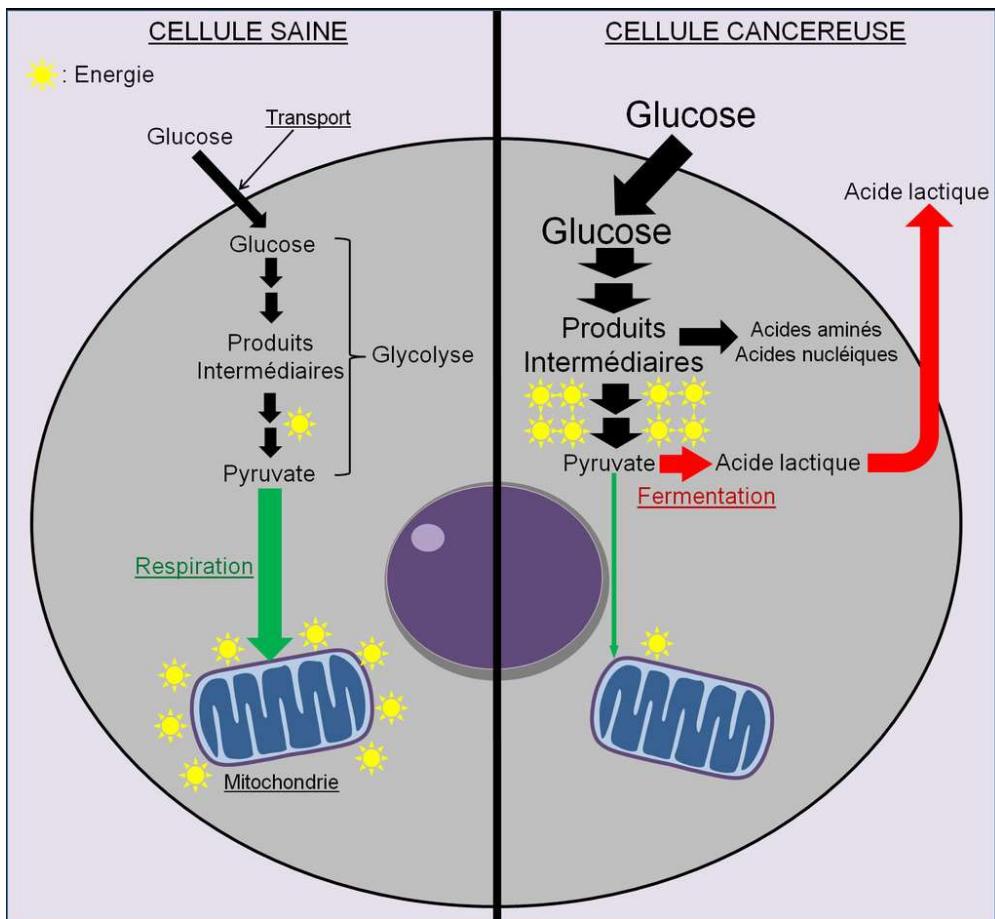
Télomères et télomérase



Dérégulation du métabolisme énergétique dans les cellules cancéreuses



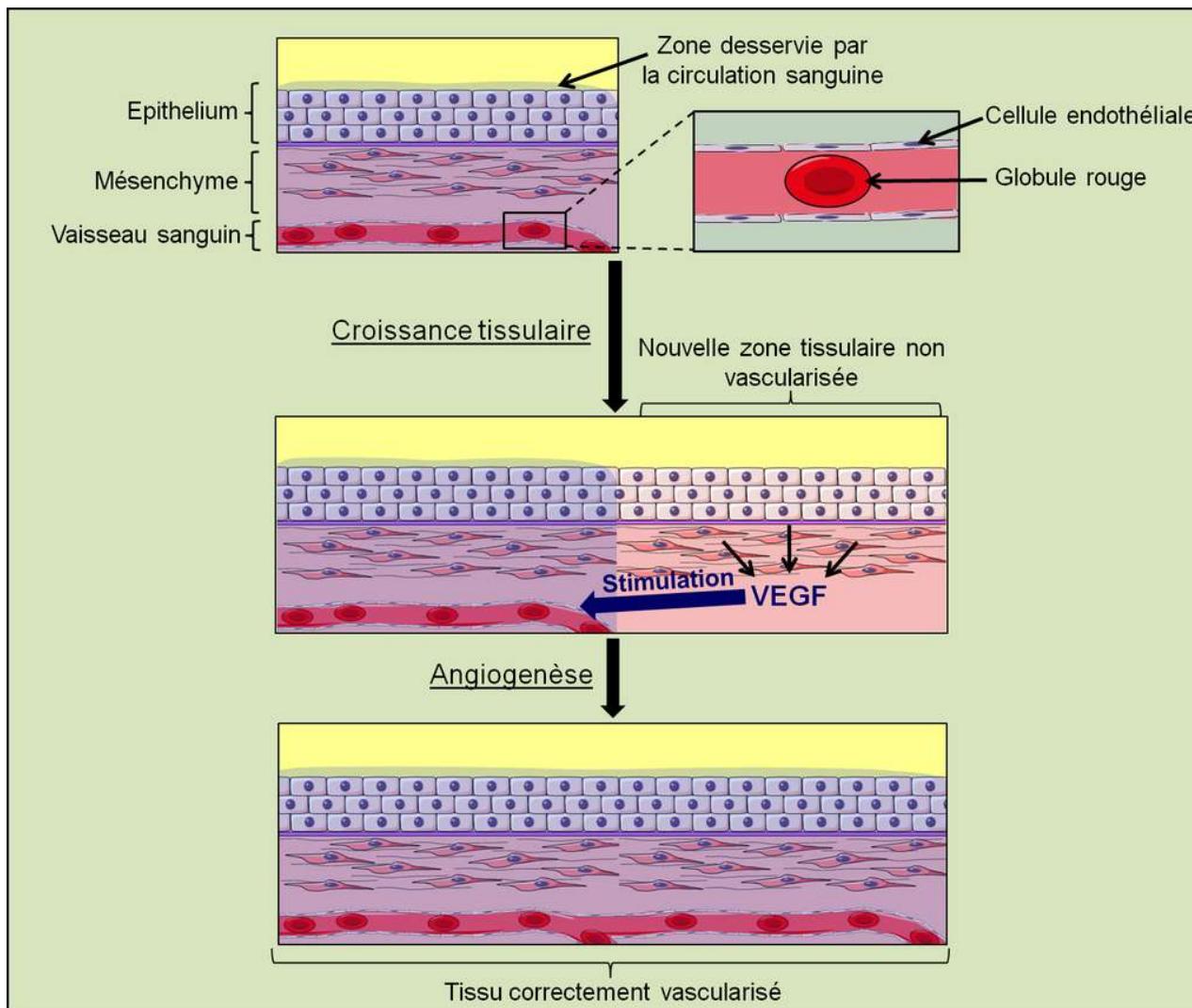
Otto Warburg



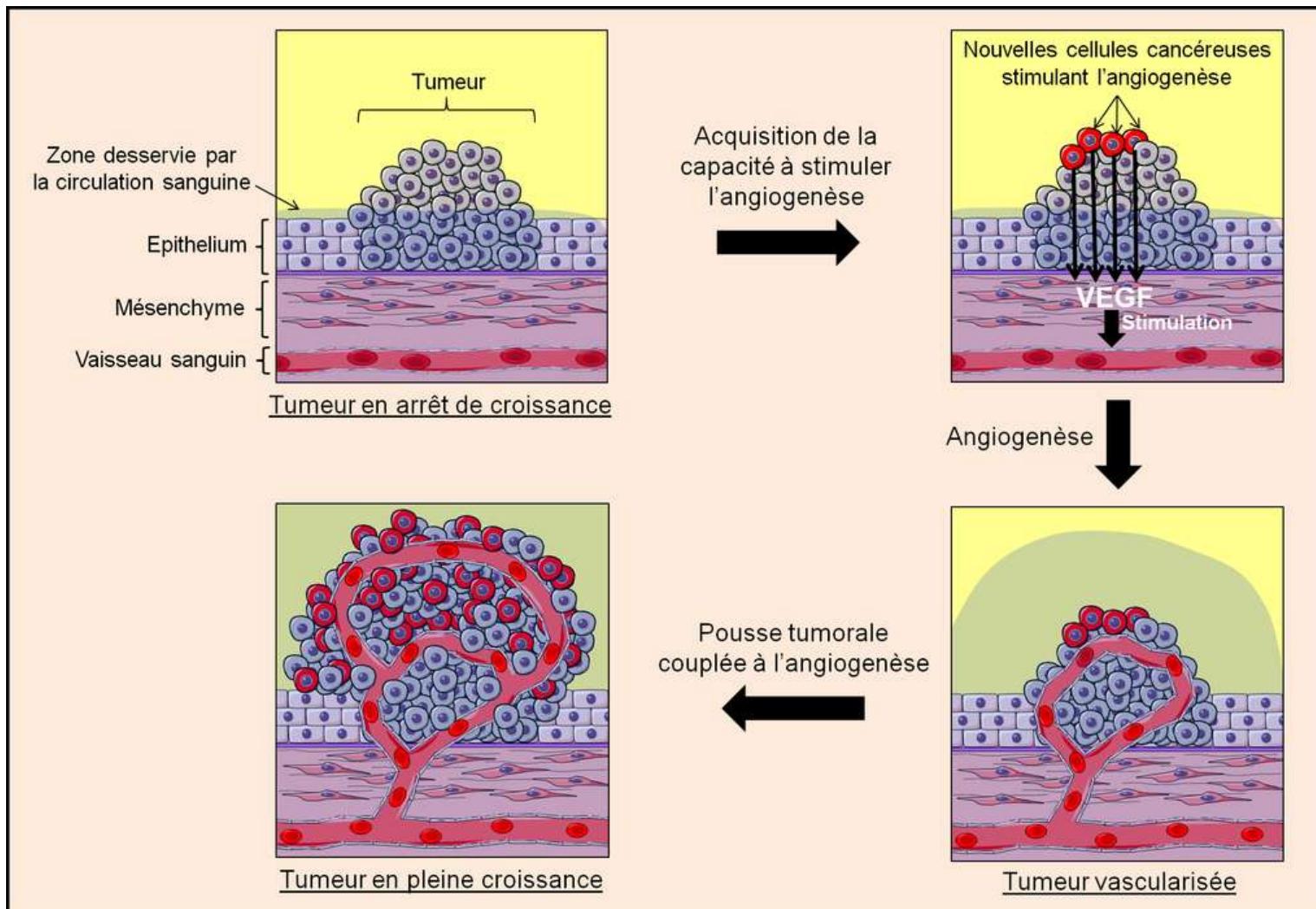
Tissu sain: les cellules puisent son énergie en orientant son métabolisme vers la **respiration**

Cancer: métabolisme orienté majoritairement vers la **fermentation** pour accélérer la production de nouvelles molécules qui permettent la conception de nouvelles cellules

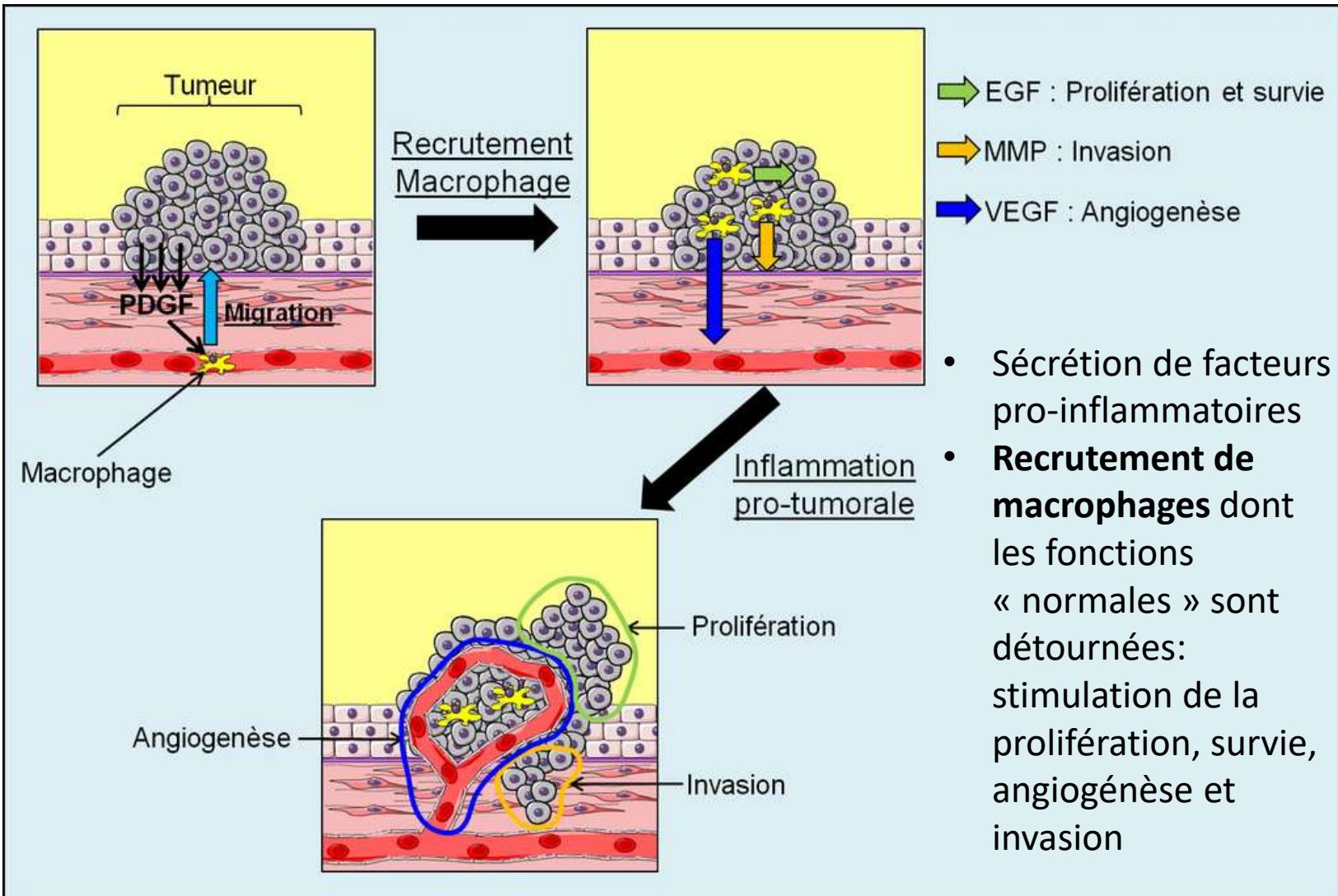
Angiogénèse à l'état normal (cicatrisation...)



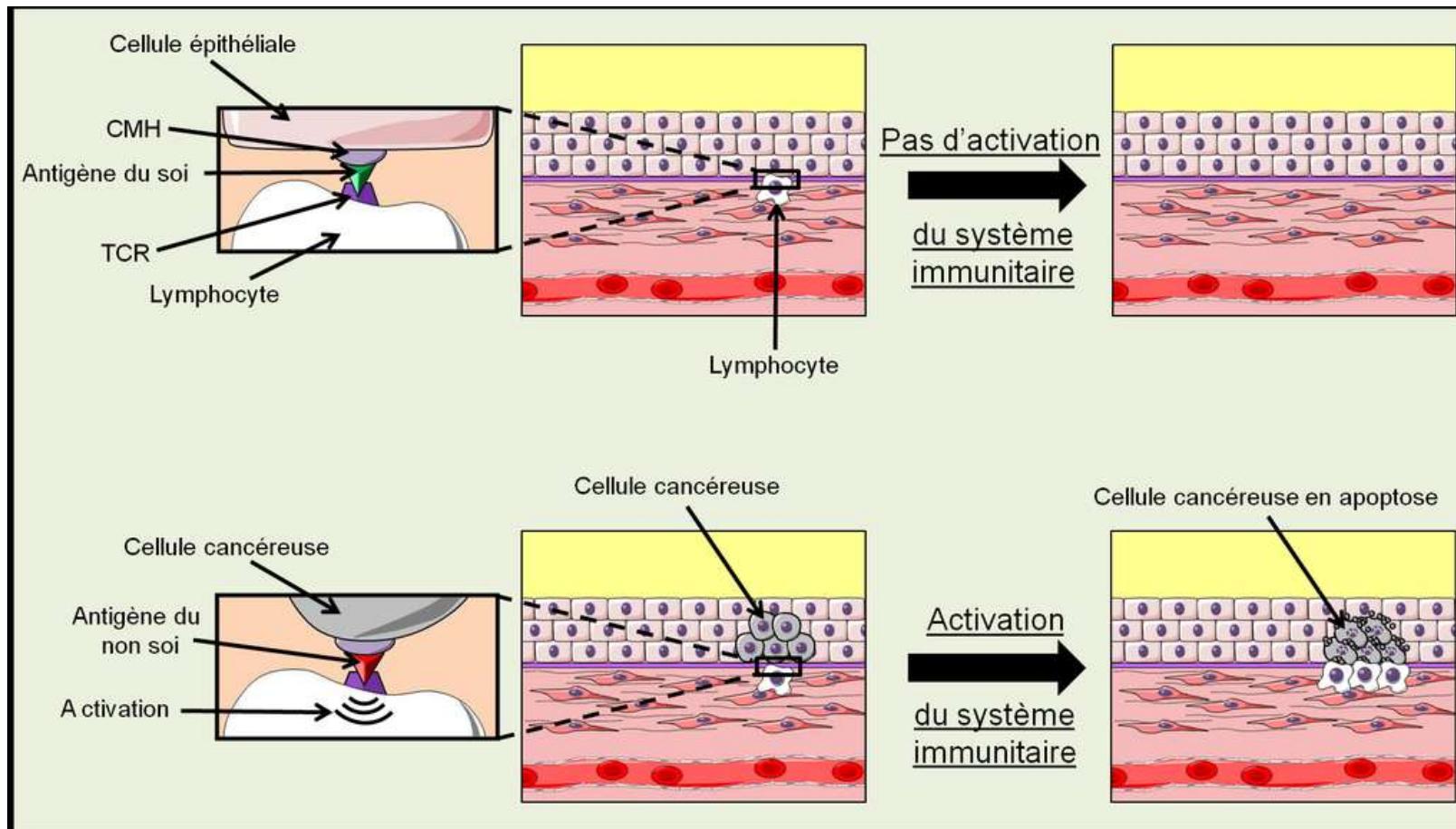
Angiogénèse tumorale



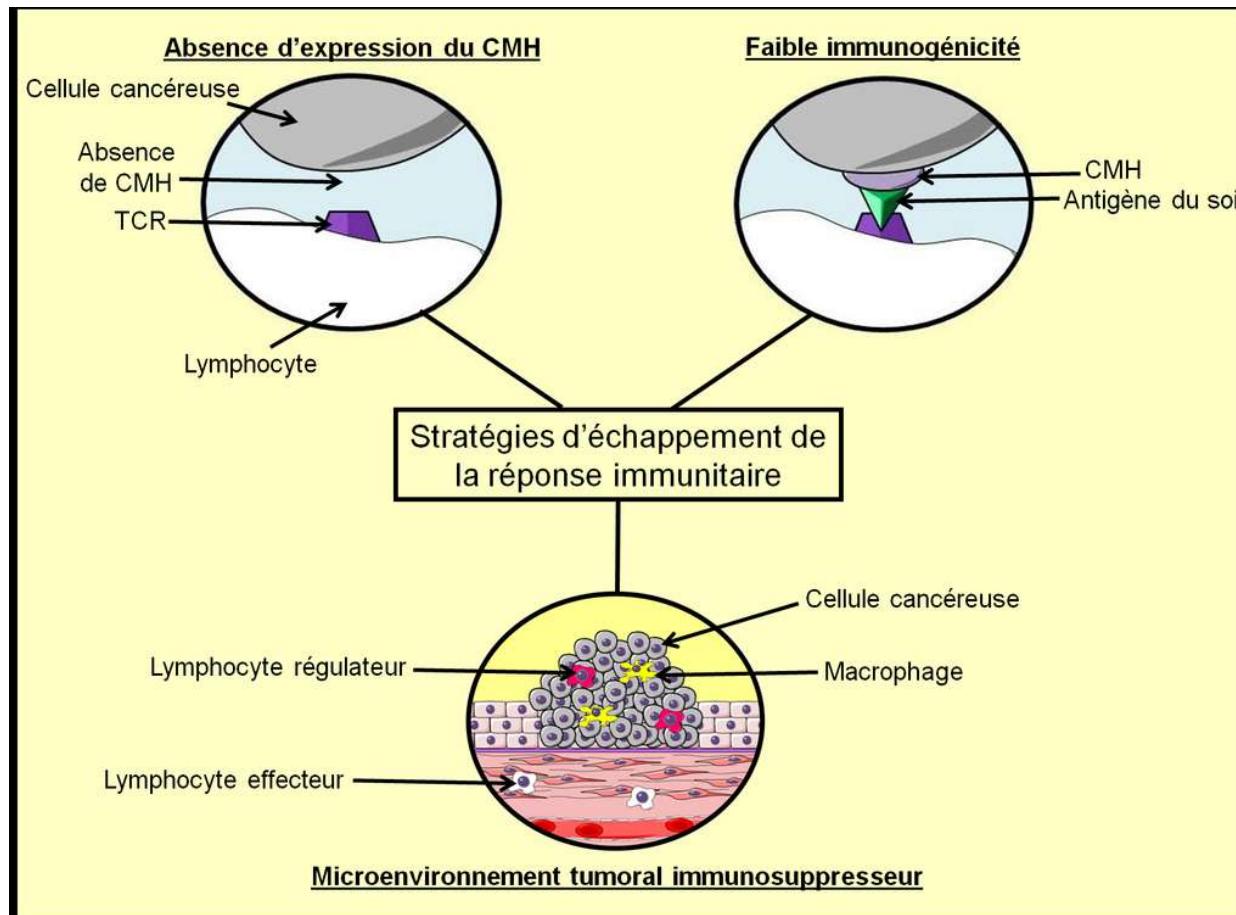
Inflammation pro-tumorale



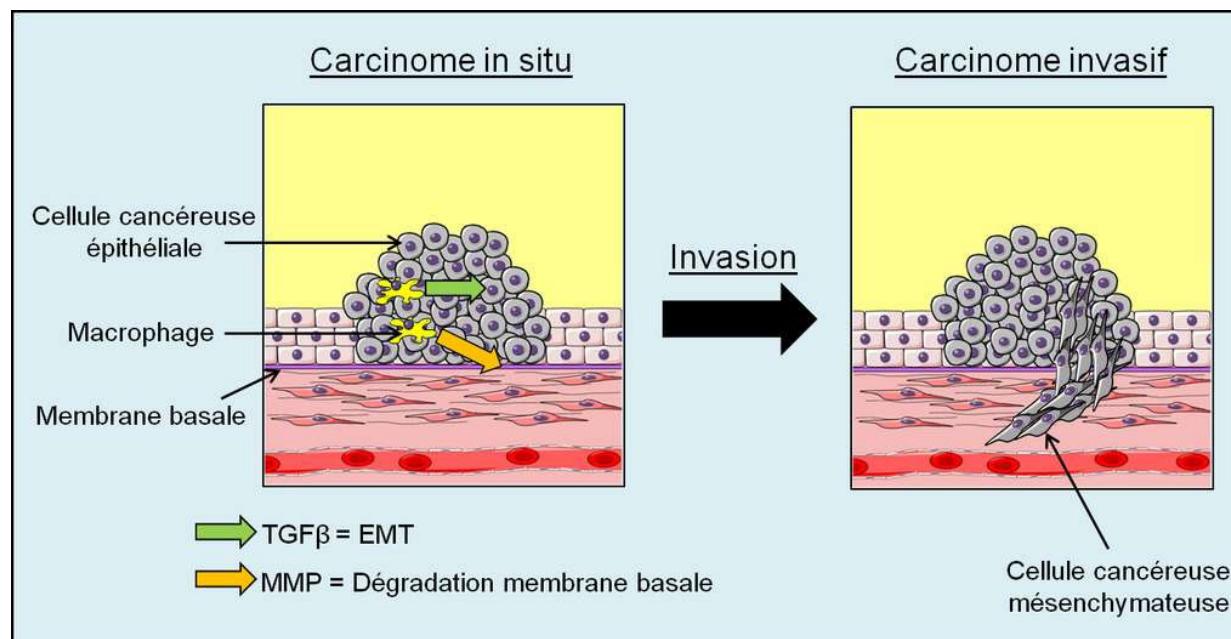
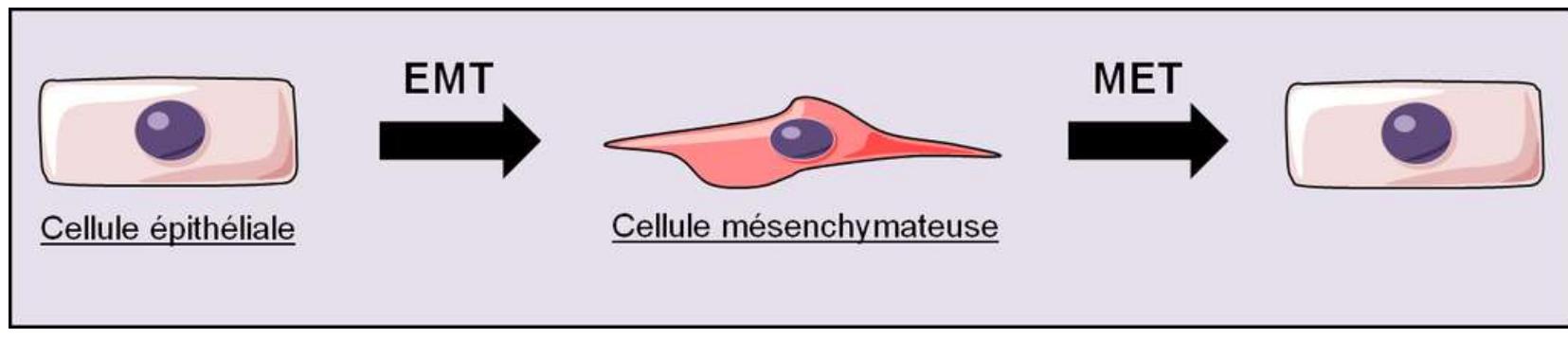
Surveillance par le système immunitaire



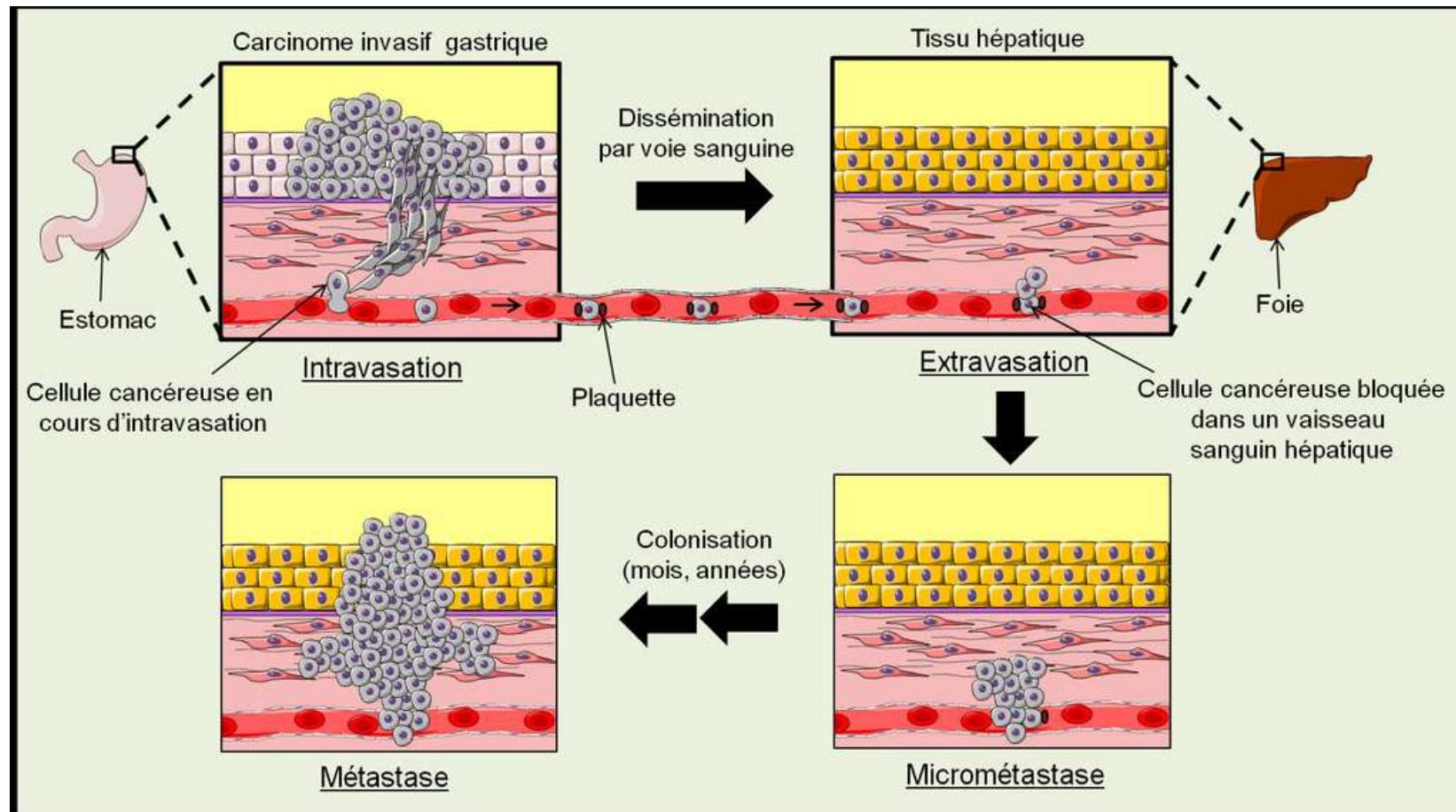
Mécanismes de l'échappement à la réponse immunitaire



Invasion tumorale et transition épithélio-mésenchymateuse



Le processus métastatique

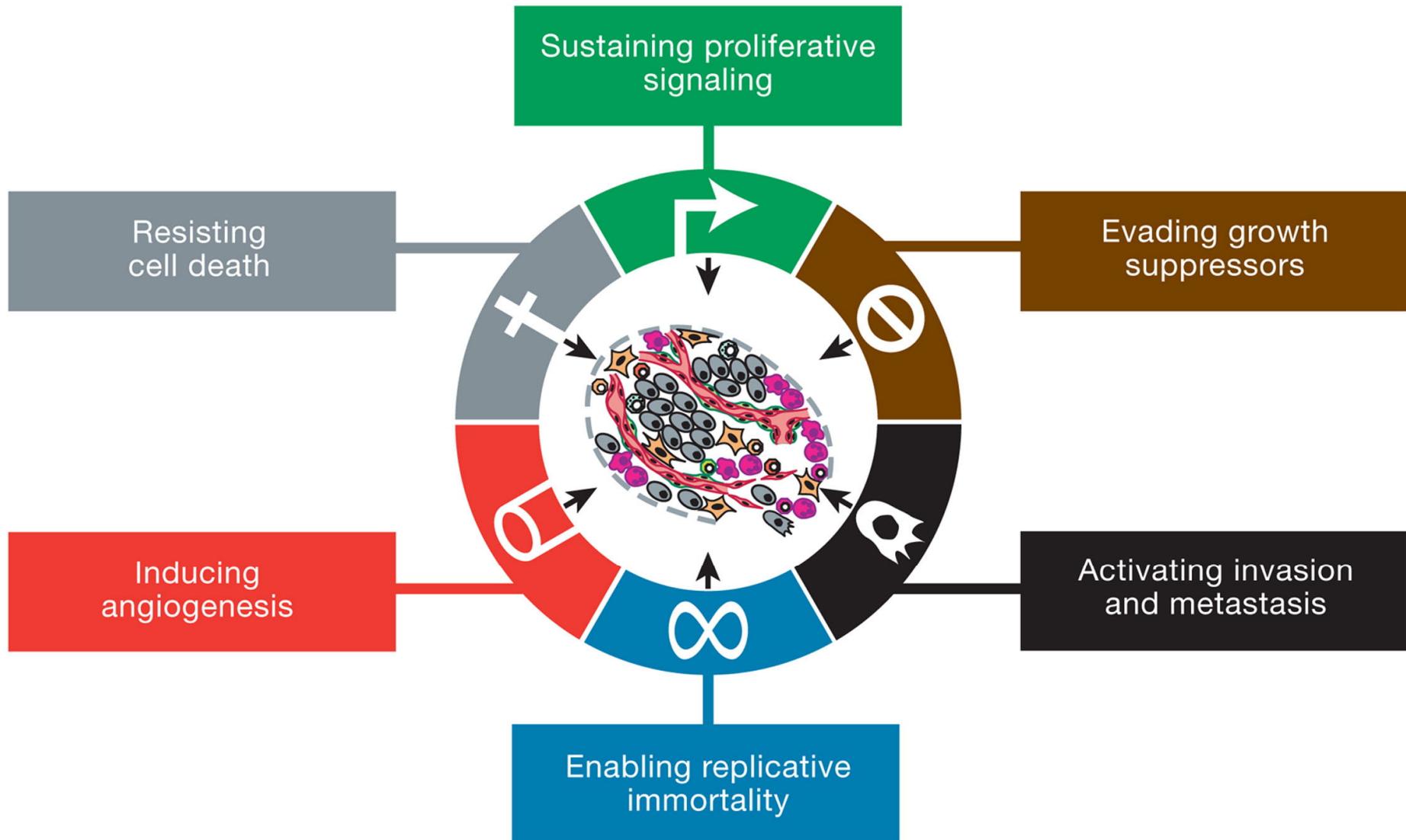


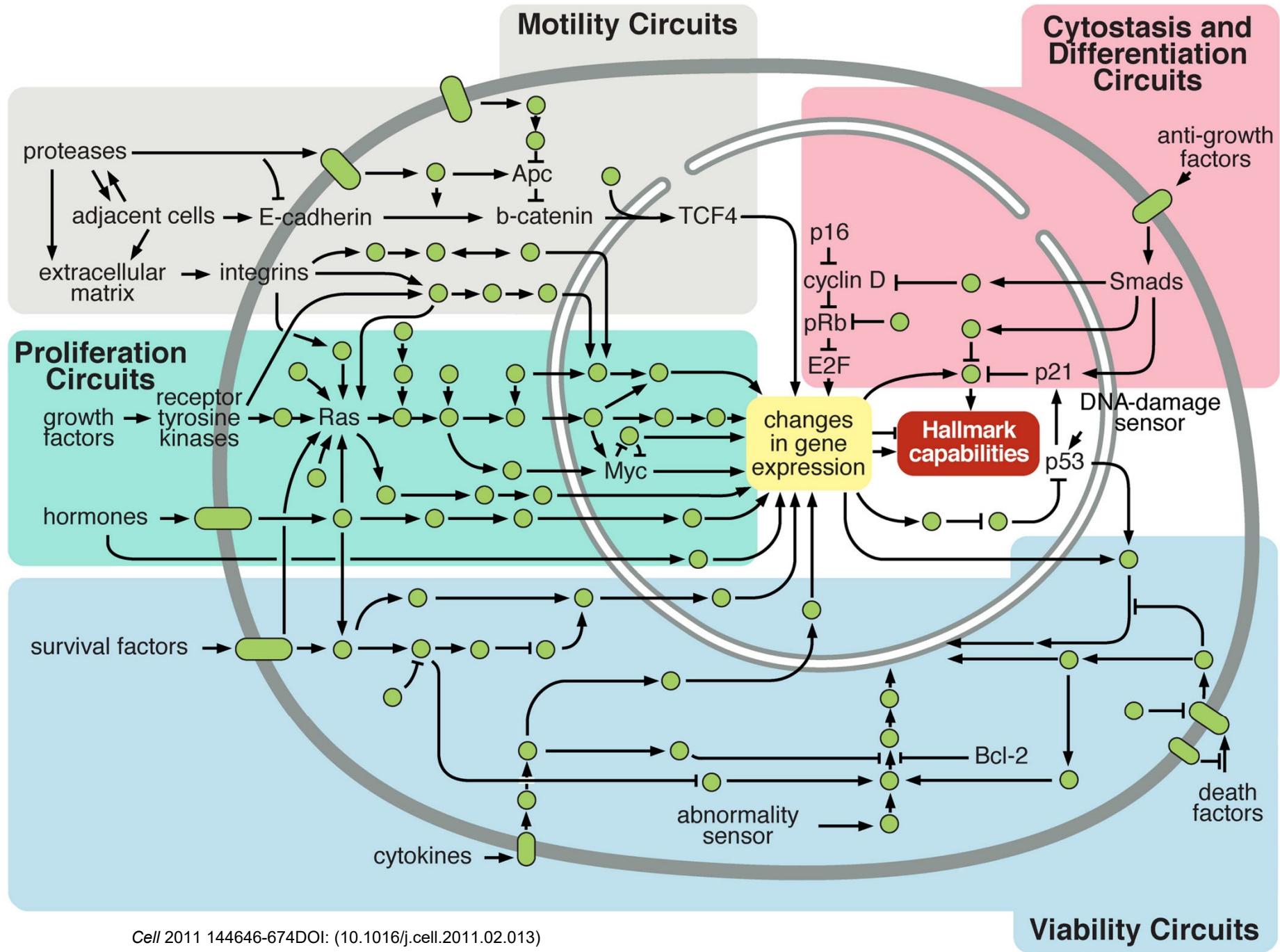
Plan du cours

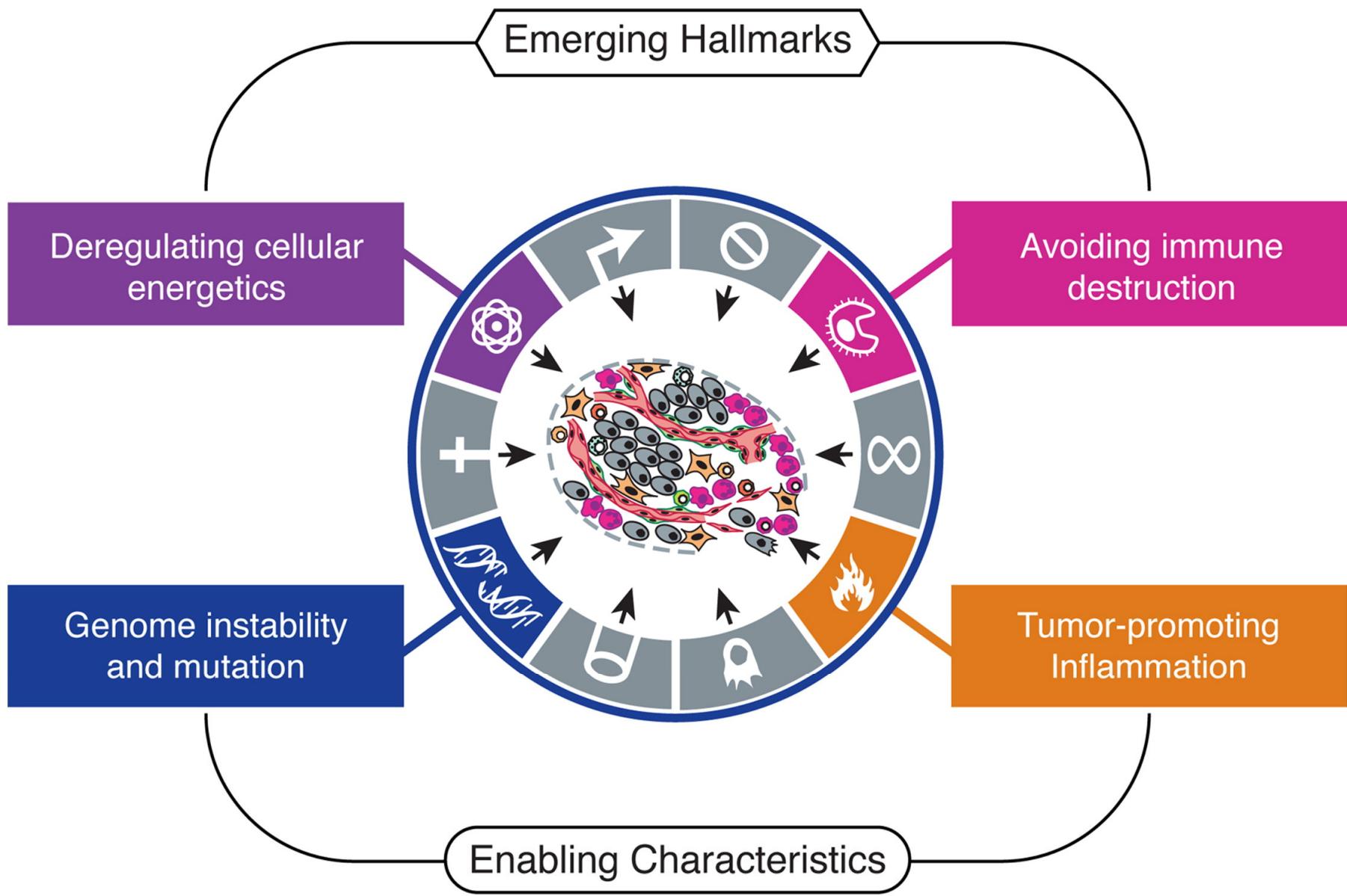
1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
- 7. Caractéristiques essentielles des cancers**
8. Anomalies génétiques des cancers

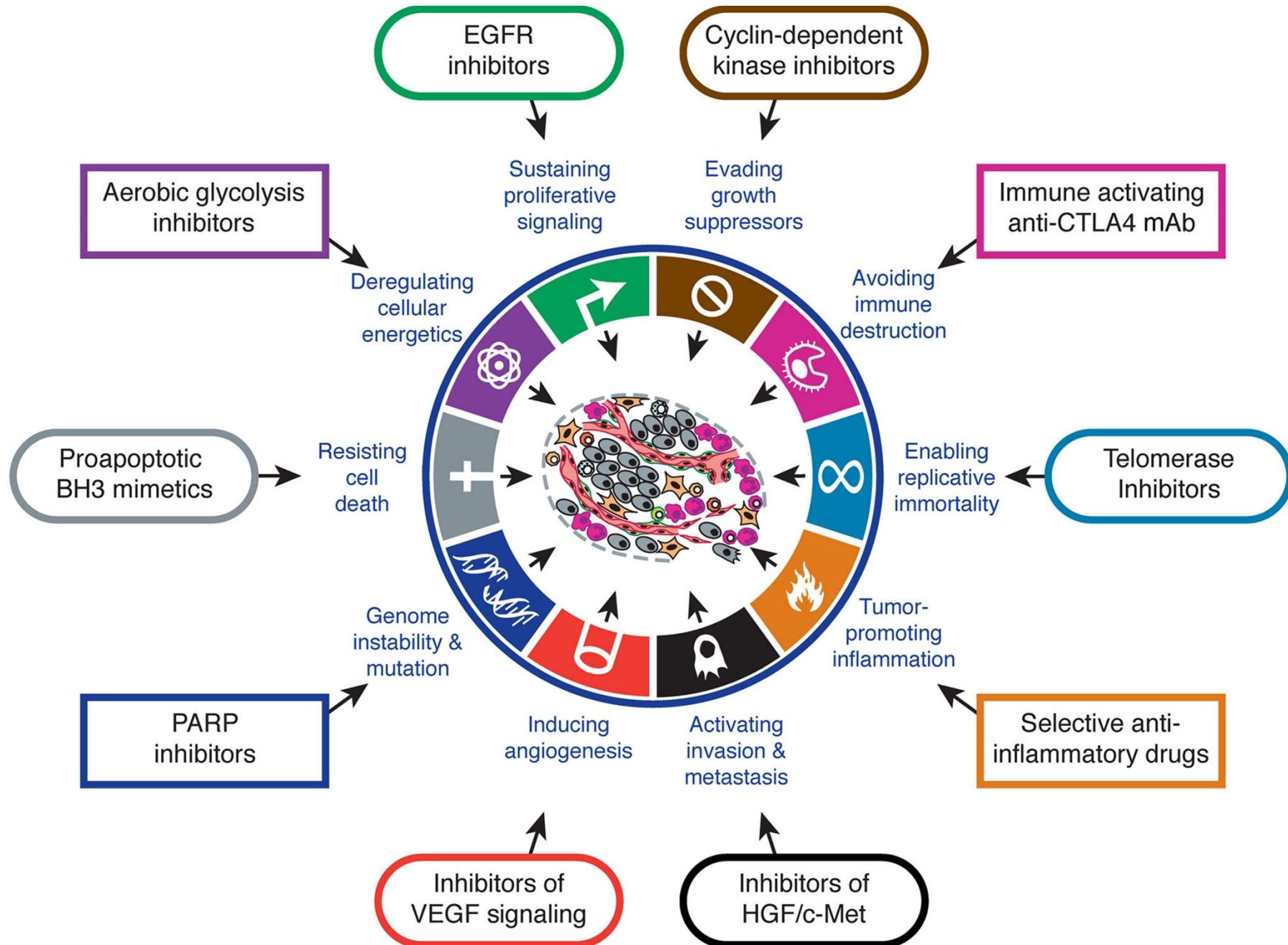
Caractéristiques essentielles des cancers

- Douglas Hanahan et Robert Weinberg, dans la prestigieuse revue Cell ont résumé les caractéristiques des tumeurs malignes

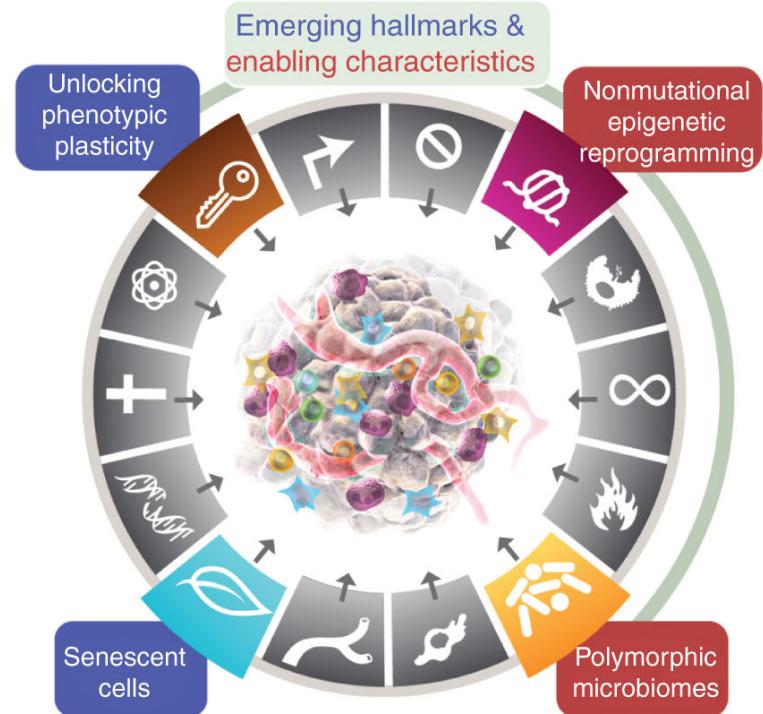
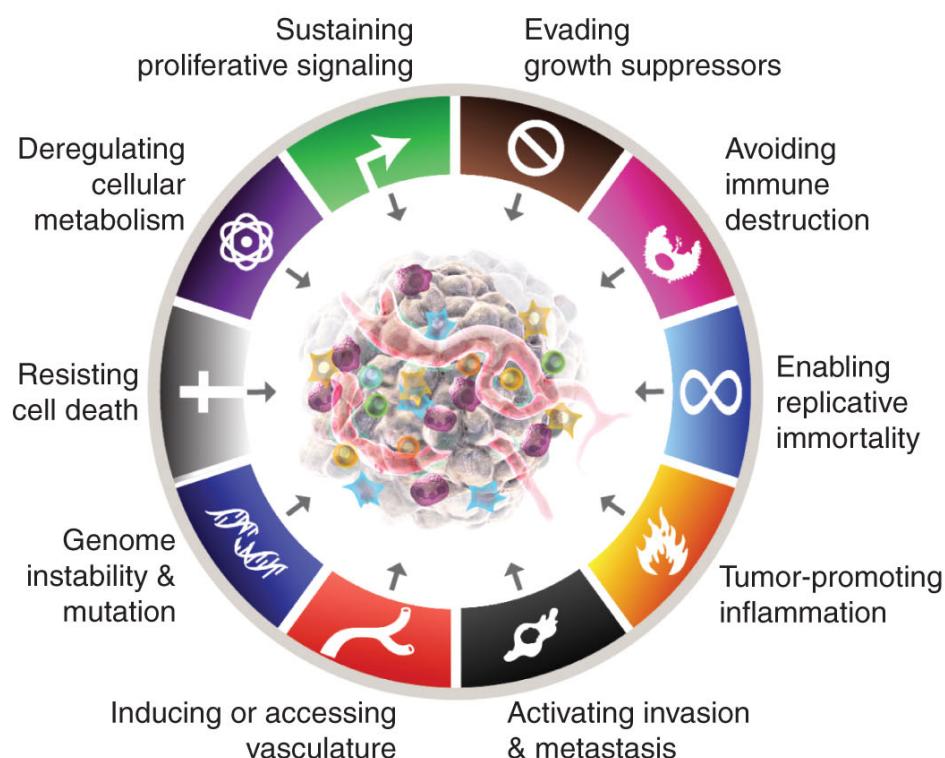






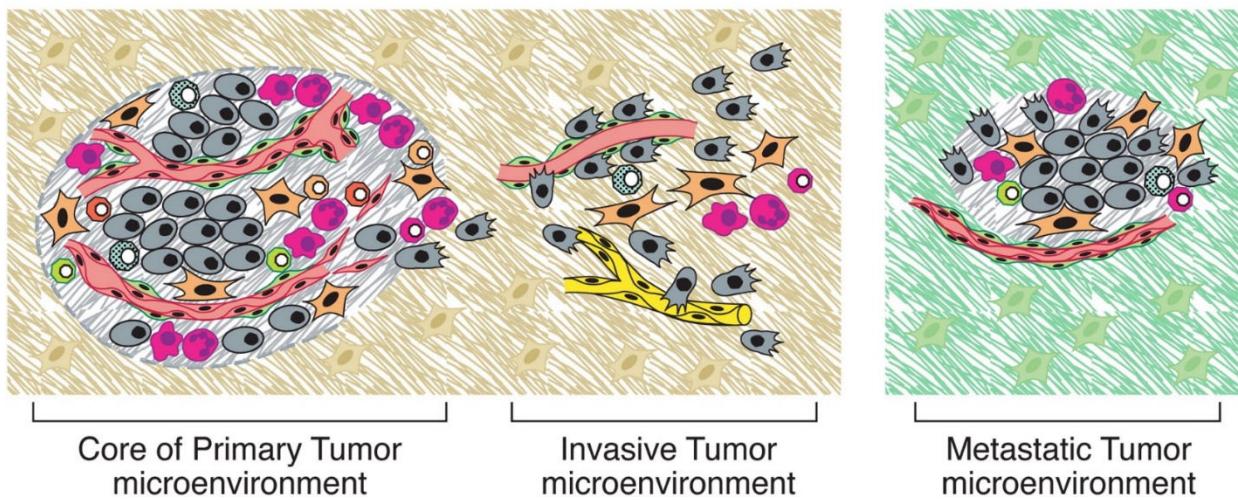
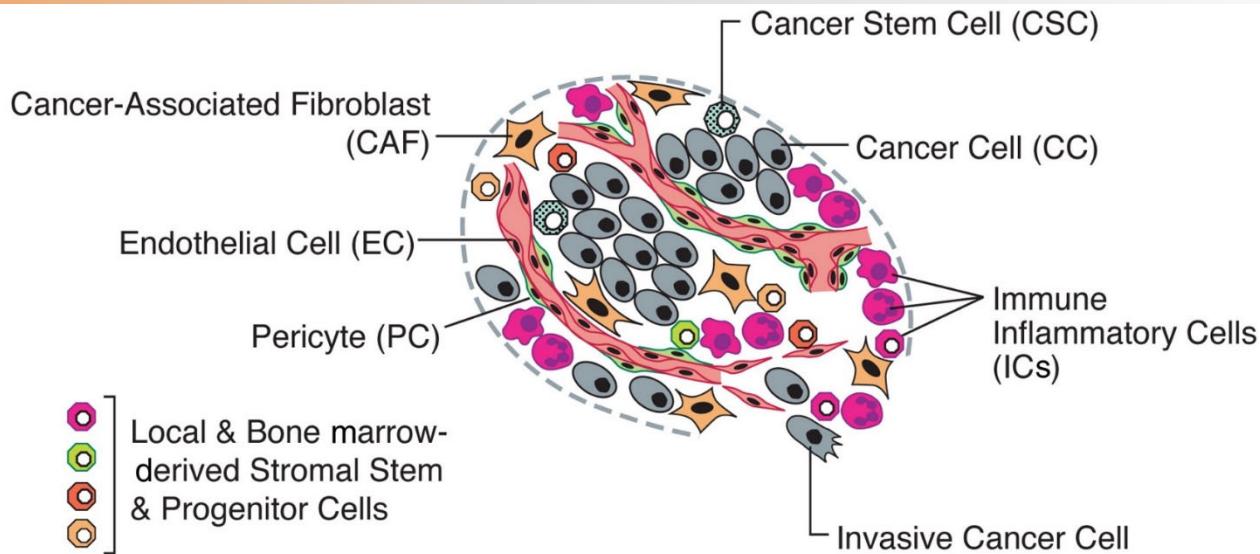


Hallmarks of Cancer (2001 -> 2022) New Dimensions



Cancer Discov 2022;12(1):31-46

Cancer = écosystème complexe et dynamique



7. Caractéristiques essentielles des cancers

1. Auto-suffisance en signaux de prolifération (gain de fonction par des mutations activatrices de proto-oncogènes)
2. Insensibilité aux signaux inhibant la croissance cellulaire (perte de fonction par des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs)

7. Caractéristiques essentielles des cancers

- **Oncogène**

- Forme activée d'un gène codant pour des protéines qui favorisant le processus oncogénique en induisant la prolifération et/ou la survie cellulaire
- **Proto-oncogène:** gène normal non muté codant pour des protéines impliquées dans les signaux de prolifération et de survie cellulaire (facteur de croissance, protéines de la signalisation intra-cellulaire, facteur de transcription...)
- Souvent **homologues de gènes transformants d'origine virale (v-onc)**
- **Activation quantitative** (amplification) **ou qualitative** (mutation faux-sens, *indel*, translocation)
- Un allèle muté suffit : **effet dominant**
- Peut-être codé par un génome viral ayant infecté la cellule

7. Caractéristiques essentielles des cancers

- **Gène suppresseur de tumeur**
 - **Gène dont la perte de fonction favorise le processus oncogénique**
 - Code pour des protéines
 - Contrôlant la prolifération et la survie cellulaire: RB1, TP53, PTEN...
 - Contrôlant la différentiation: APC...
 - Contrôlant l'intégrité du génome : BRCA1...
 - Inactivation par délétion totale/partielle, méthylation du promoteur, mutation non-sens, décalage cadre de lecture)
 - **Inactivation généralement bi-allélique**
 - **Impliqués dans la plupart des syndromes de prédisposition génétique**

7. Caractéristiques essentielles des cancers

3. Echappement à l'apoptose
4. Capacité réplicative illimitée (immortalisation et télomérase)
5. Néo-angiogenèse and néo-lymphangiogenèse
6. Capacité invasive tissulaire locale et métastatique
7. Métabolisme énergétique spécifique
8. Capacité à échapper à la réponse immunitaire (PD1/PD-L1)
9. Acquisition de propriétés « souches » (auto-renouvellement, multipotence, quiescence, résistance aux traitements)

7. Caractéristiques essentielles des cancers

10. Plasticité tumorale (transition épithélio-mésenchymateuse)

11. Reprogrammation épigénétique

12. Perte de la sénescence réplicative

13. Altération du microbiome



Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
 4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
 7. Caractéristiques essentielles des cancers
 - 8. Anomalies génétiques des cancers**



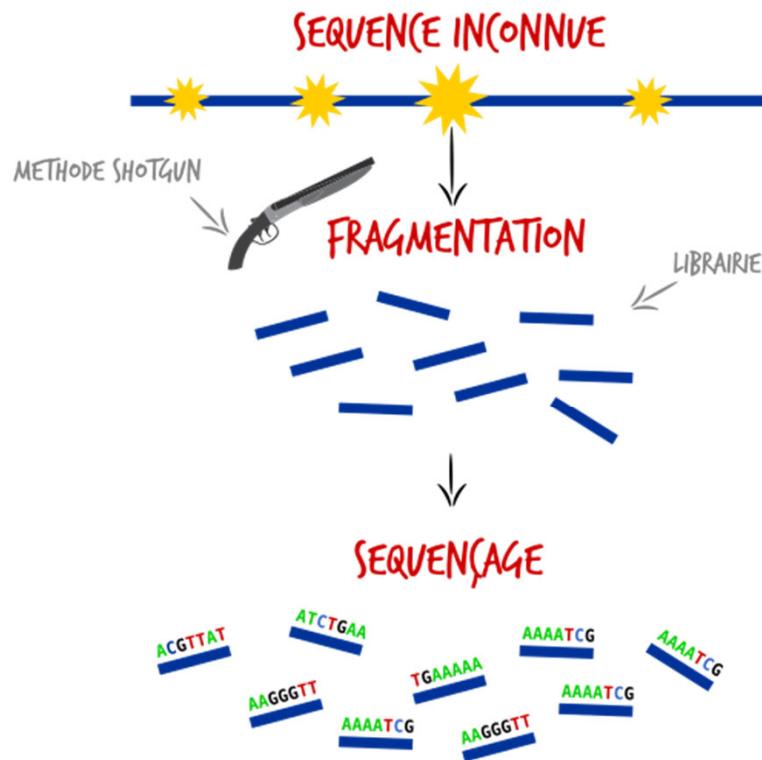
8. Anomalies génétiques des cancers

- Amplification génique (aCGH, FISH, PCR, NGS, IHC)
- Délétion génique (aCGH, FISH, PCR, NGS, IHC)
- Translocation/réarrangement chromosomique (PCR, NGS)
- Mutations: ponctuelles ou indel; synonymes ou non-synonymes, gain ou perte de fonction
- Hyperméthylation des promoteurs de gènes suppresseurs, hypométhylation globale

Du Sanger au NGS, on accélère le séquençage

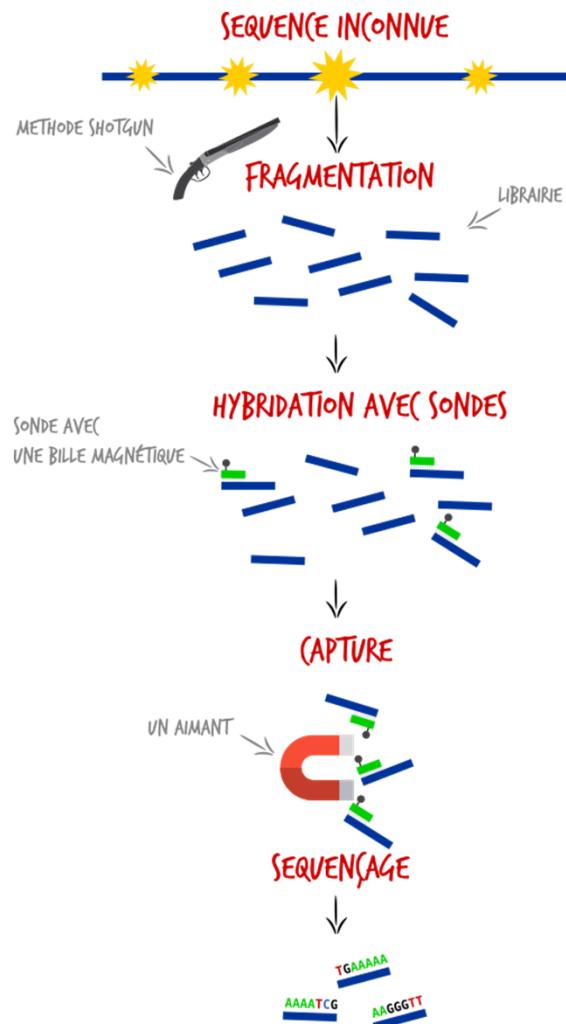
- Le génome : > 3 milliards de caractères (nucléotides: A,C,G et T)
- **Séquenceurs de 1ères générations de type Sanger** : peuvent lire des fragments d'environ 800 caractères en 1 heure sur 1 capillaire. Pour atteindre les 3 milliards de nucléotides, il faudrait > 400 ans
- **Séquenceurs Sanger** les plus performants peuvent paralléliser jusqu'à 96 fois (96 capillaires), soit 96×800 nucléotides/heure...
- **Séquenceurs NGS** sont capables, eux, de lire des fragments de 150 à 300 pb mais jusqu'à 20 milliards de fragments à la fois

Etape 1: Librairie de séquençage



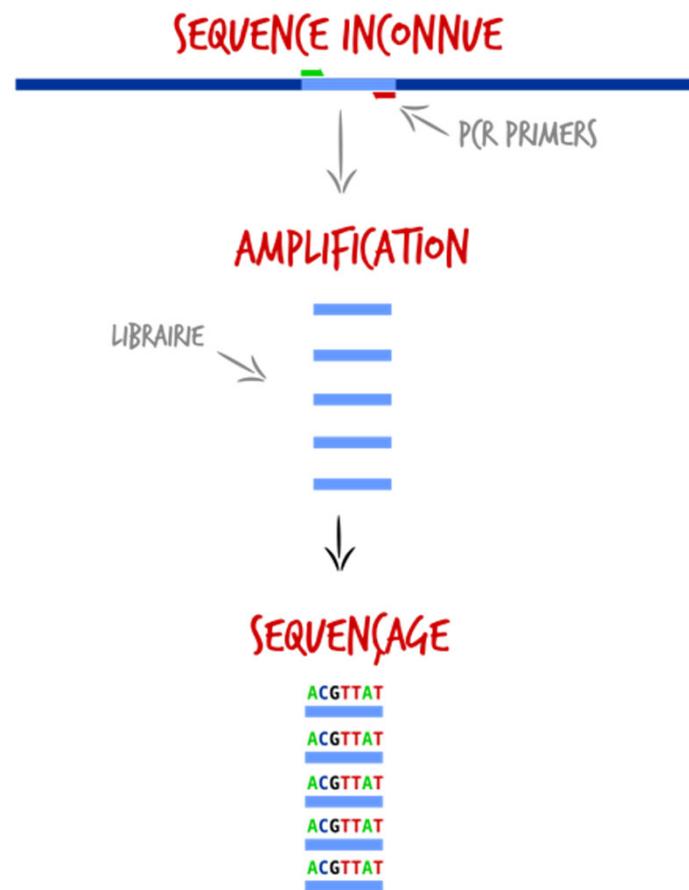
- Méthode globale
 - Sonication
 - Enzymes de restriction
- Méthode ciblée (exome, panel)
 - Enrichissement par capture
 - Enrichissement par PCR

Etape 1: Librairie de séquençage



- Méthode globale
 - Sonication
 - Enzymes de restriction
- Méthode ciblée (exome, panel)
 - Enrichissement par capture
 - Enrichissement par PCR

Etape 1: Librairie de séquençage



- Méthode globale
 - Sonication
 - Enzymes de restriction
- Méthode ciblée (exome, panel)
 - Enrichissement par capture
 - Enrichissement par PCR

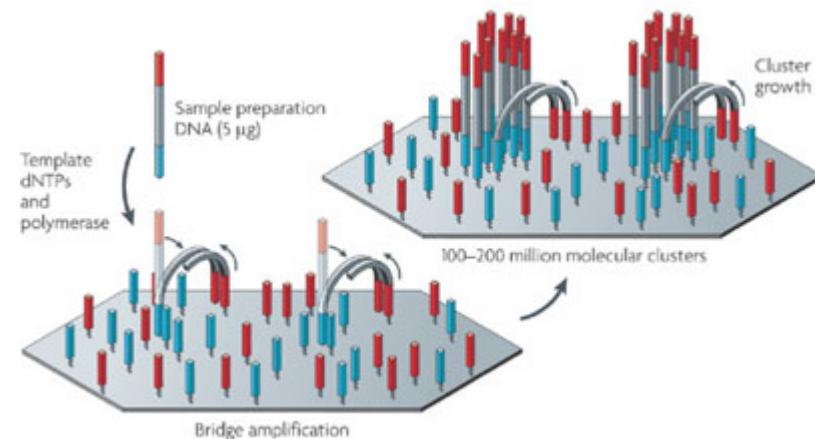
Séquençage

- Il existe différentes méthodes de séquençage:
 - Le séquençage par synthèse ([Illumina](#)) est le plus répandu
- Principe général reste le même
 - Chaque fragment est cloné plusieurs fois afin d'amplifier le signal
 - Le brin complémentaire de chaque fragment cloné est synthétisé
 - À chaque incorporation d'un nucléotide, un signal est détecté
 - À la fin du séquençage, chaque fragment a été séquencé en parallèle
 - L'ensemble des données est enregistré dans un fichier *Fastq*

Petite vidéo...

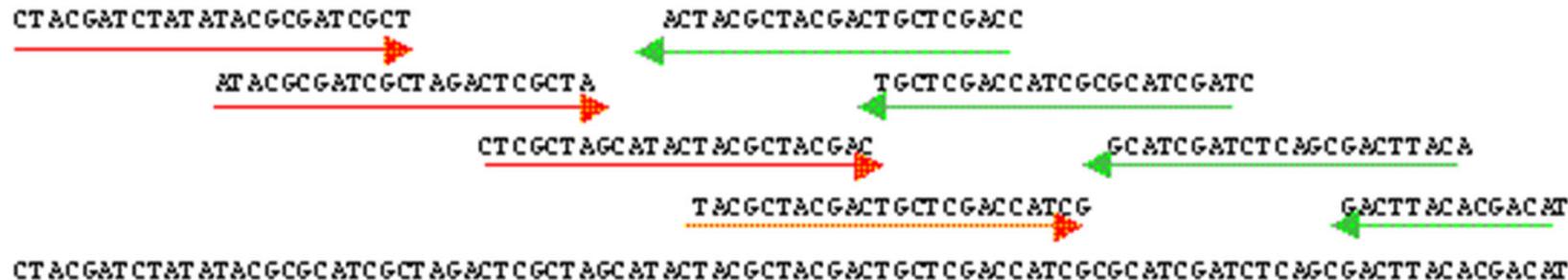
- <https://youtu.be/fCd6B5HRaZ8>

Illumina
Amplification en phase solide
Séquençage par synthèse (mesure de fluorescence)



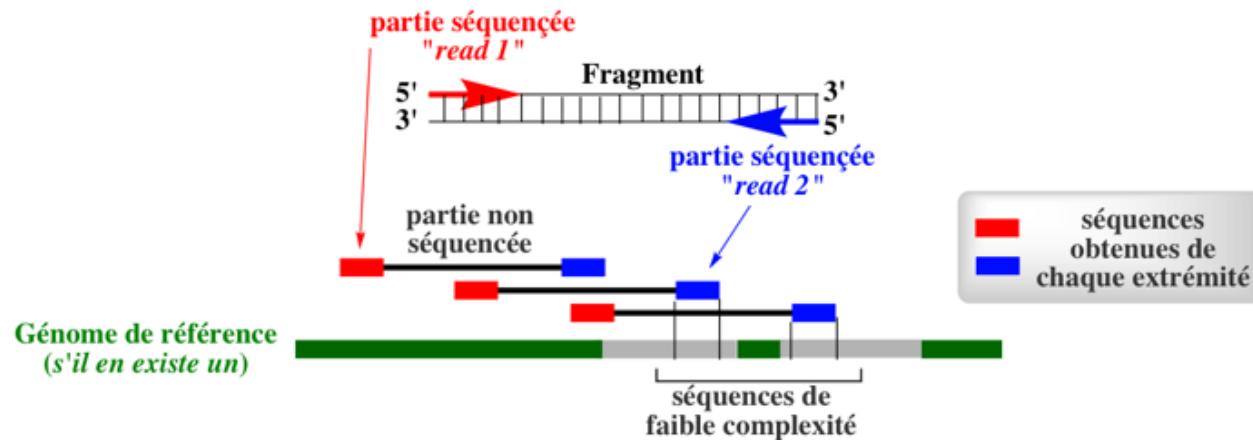
La difficulté arrive APRÈS le séquençage

Alignment...



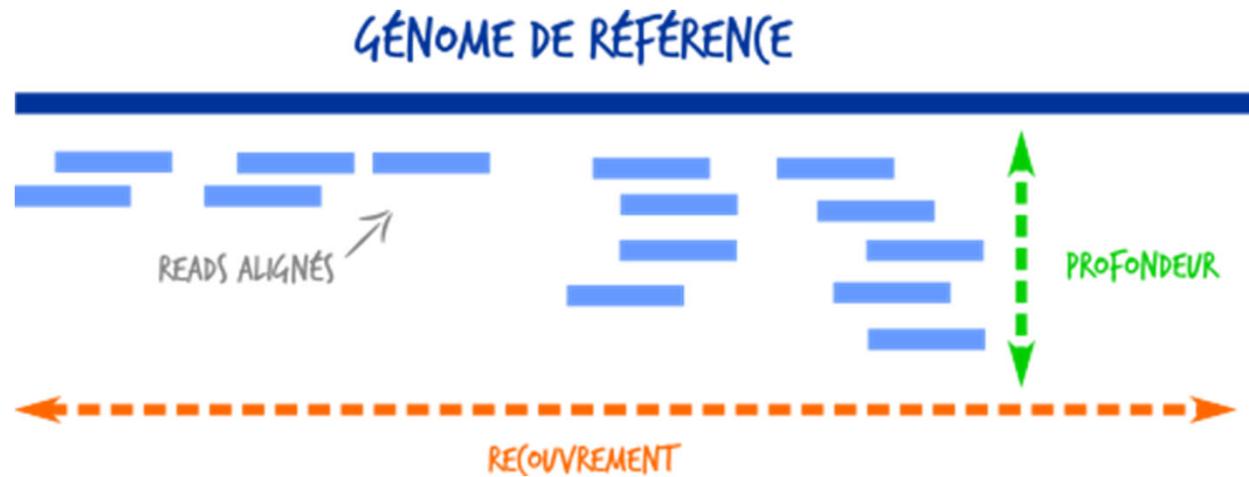
...à un génome de référence
...curation
...interprétation

La difficulté arrive APRÈS le séquençage

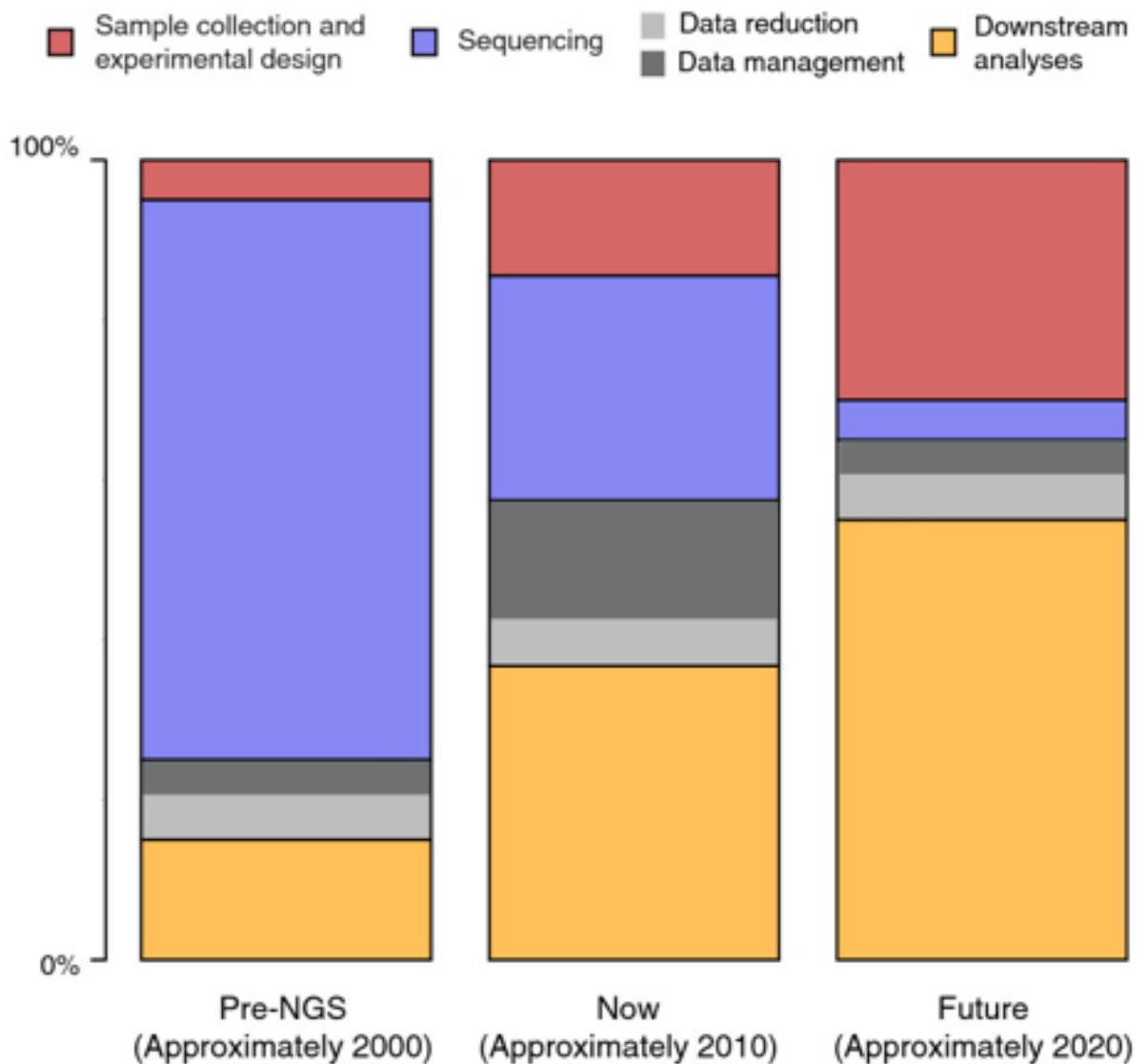
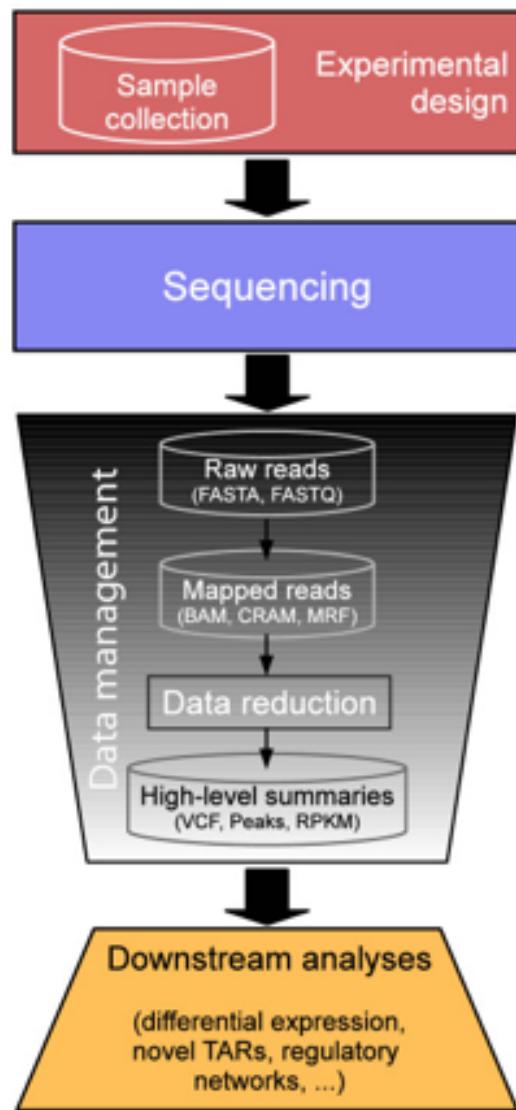


Le « *paired-end sequencing* » permet de palier à l'un des inconvénients du NGS qui est la petite taille des fragments séquencés (nombre élevé de gaps)

La difficulté arrive APRÈS le séquençage

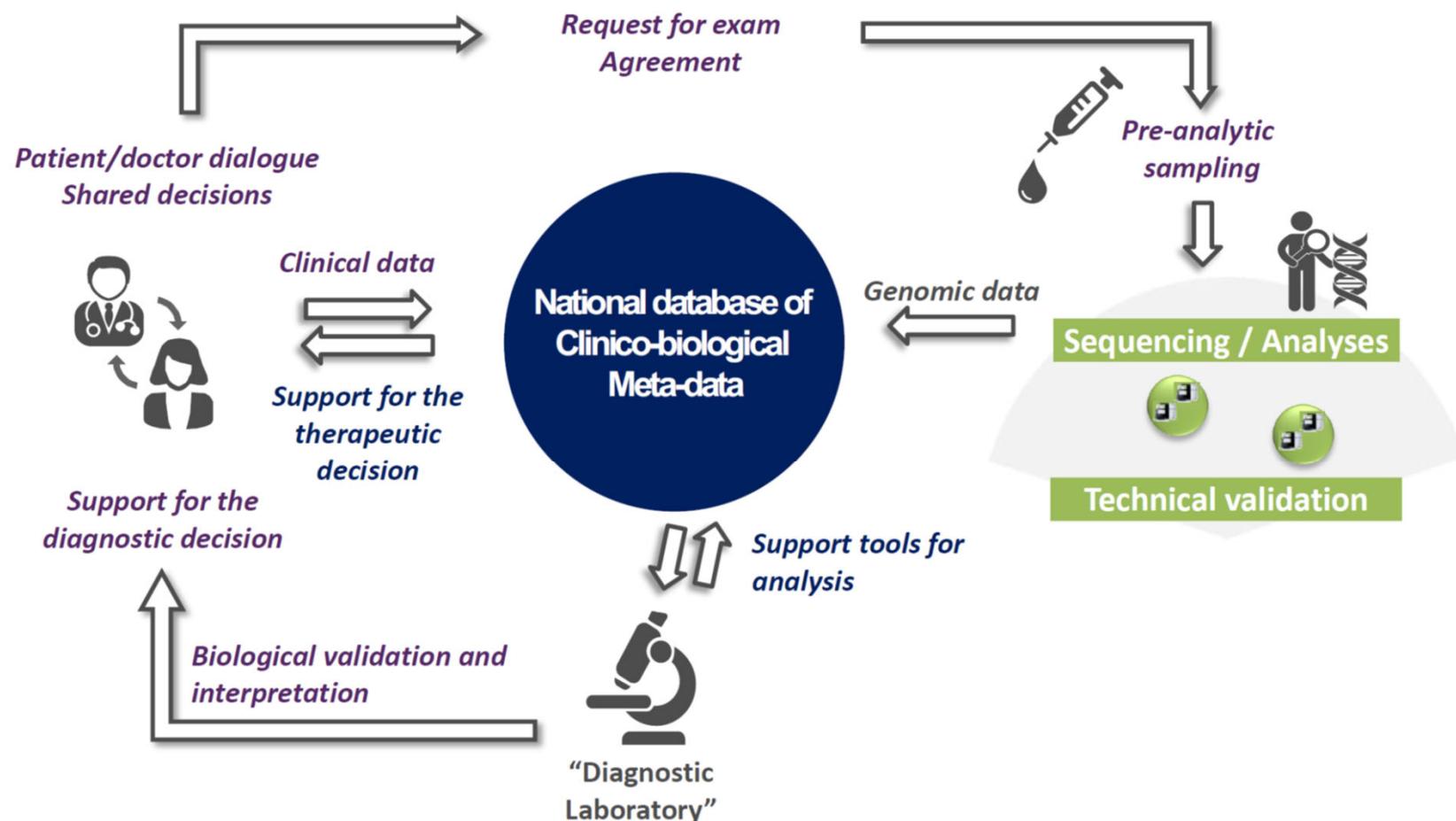


On appelle la **profondeur**, le nombre moyen de reads qui se superpose et **recouvrement**, l'étalement des *reads* sur la zone d'intérêt



AMBITION OF THE FRENCH INITIATIVE

- ⇒ INTEGRATE SEQUENCING INTO A GENERIC HEALTHCARE PATHWAY
- ⇒ DEVELOP A NATIONAL GENOMIC MEDICINE SECTOR



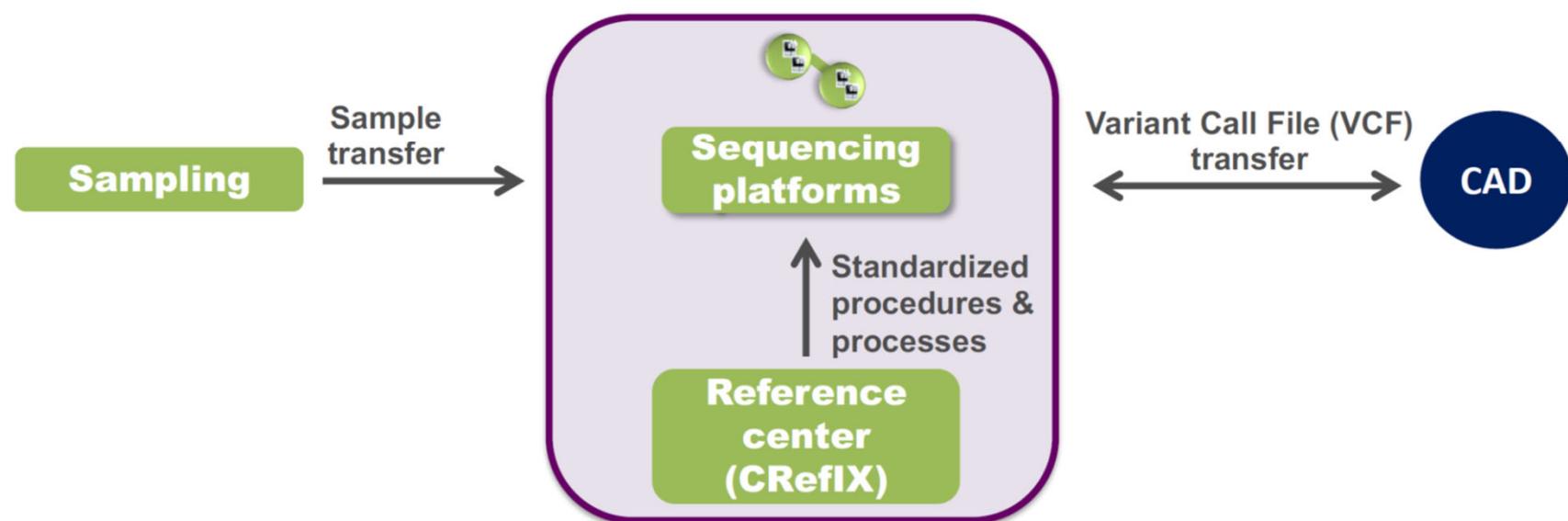
Courtesy from Franck Lethimonnier

THE FIRST 2 SEQUENCING PLATFORMS

June 2019

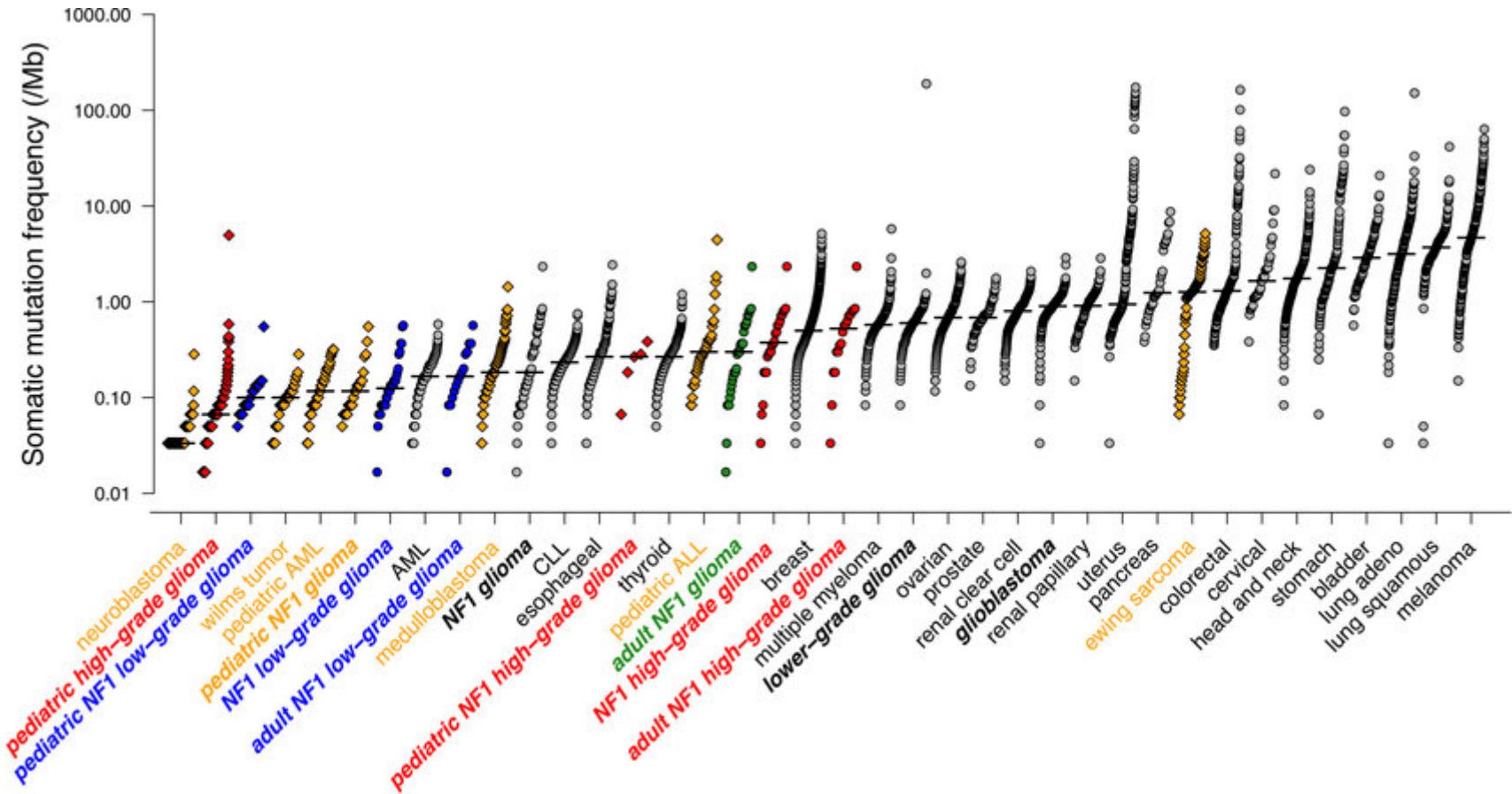


AUvergne Rhône Alpes GENomique



Courtesy from Franck Lethimonnier

Instabilité génomique des cancers...



8. Anomalies génétiques des cancers

- Les **cellules cancéreuses sont porteuses d'anomalies génétiques multiples**, s'accumulant au cours des divisions cellulaires
- Le **taux de mutation est variable selon le type de cancer**, tabac et UV sont associés à des charges mutationnelles élevées
- Il existe parfois une **altération génétique constitutionnelle**, héritée de l'un des deux parents, présente dans toutes les cellules de l'individu et le prédisposant au développement de certains cancers (oncogénétique)
- Mais, dans la plupart des cas, les **anomalies génétiques sont dites somatiques**, c'est-à-dire survenant au cours de la vie de l'individu, s'étant accumulées

8. Anomalies génétiques des cancers

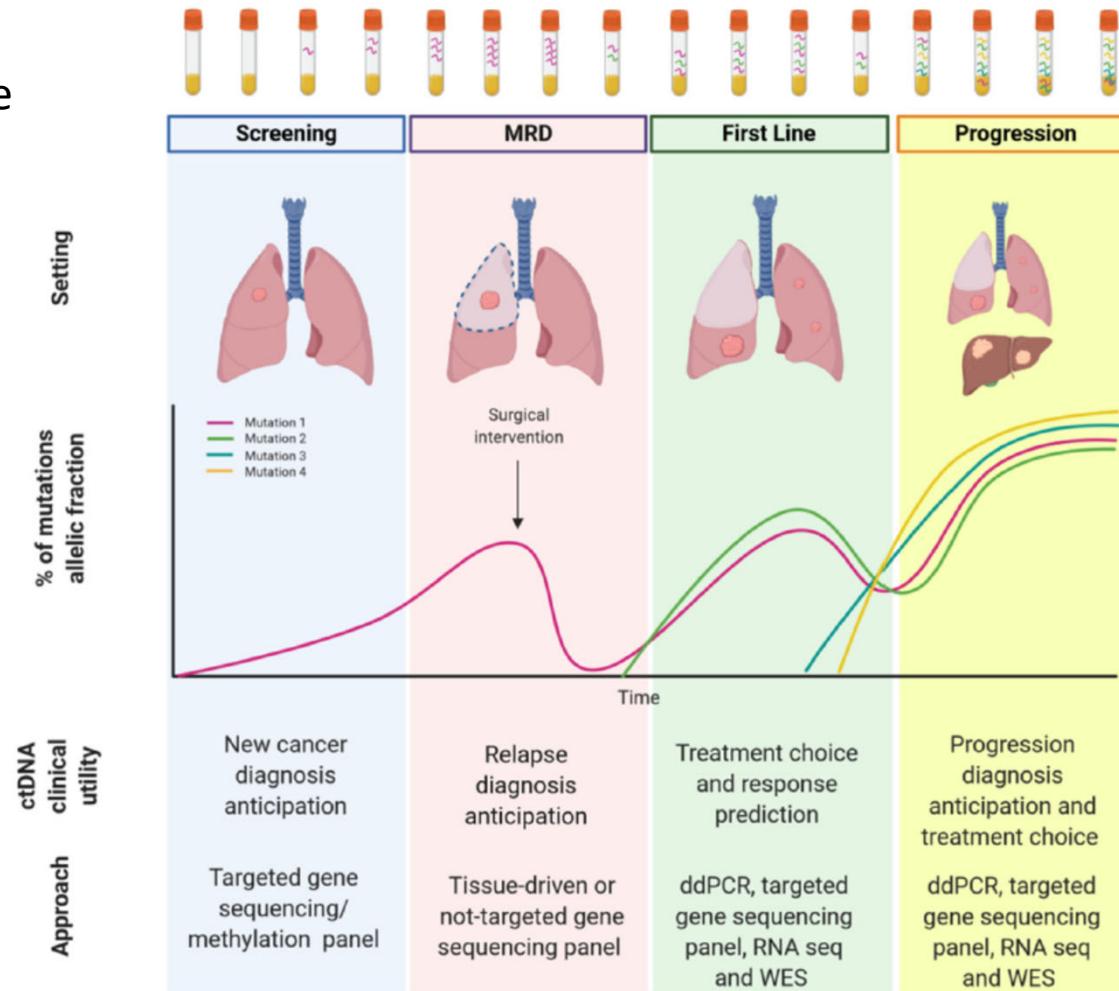
- Les anomalies génétiques peuvent avoir un **intérêt diagnostic, pronostique et théranostique**
- Les **anomalies génétiques jouant un rôle dans le développement du cancer** sont appelées « ***driver*** »; il en existe 5-10 / tumeur; elles touchent des proto-oncogène ou des gènes suppresseurs de tumeur
- Les **autres anomalies génétiques, plus fréquentes, sont le reflet d'une instabilité génétique et/ou de l'environnement mais ne jouent pas un rôle** dans le développement du cancer; elles sont dites « ***passenger*** »

Intérêt de la biopsie liquide pour détecter des anomalies génétiques

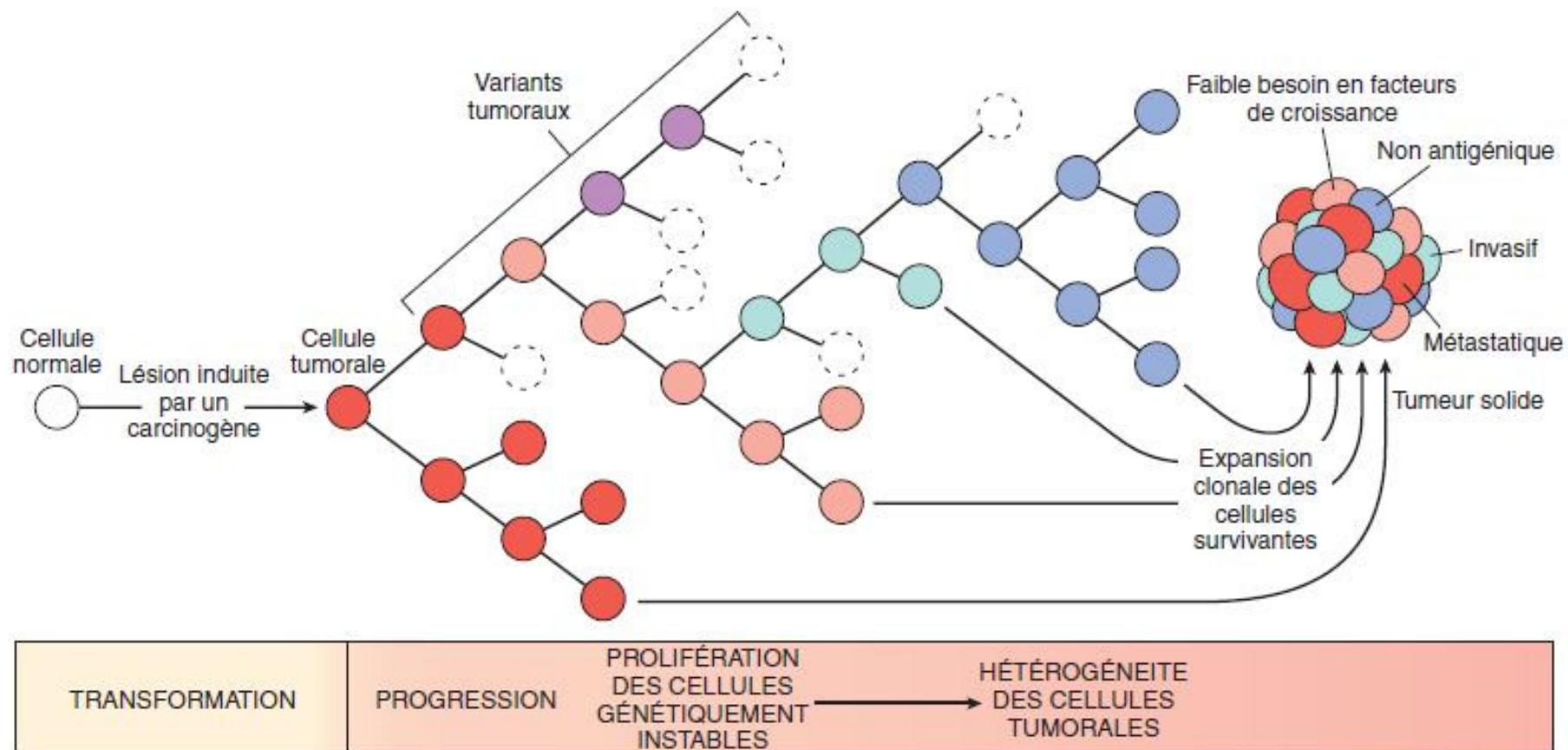
Screening: dépistage

MRD: Maladie résiduelle

Maladie métastatique



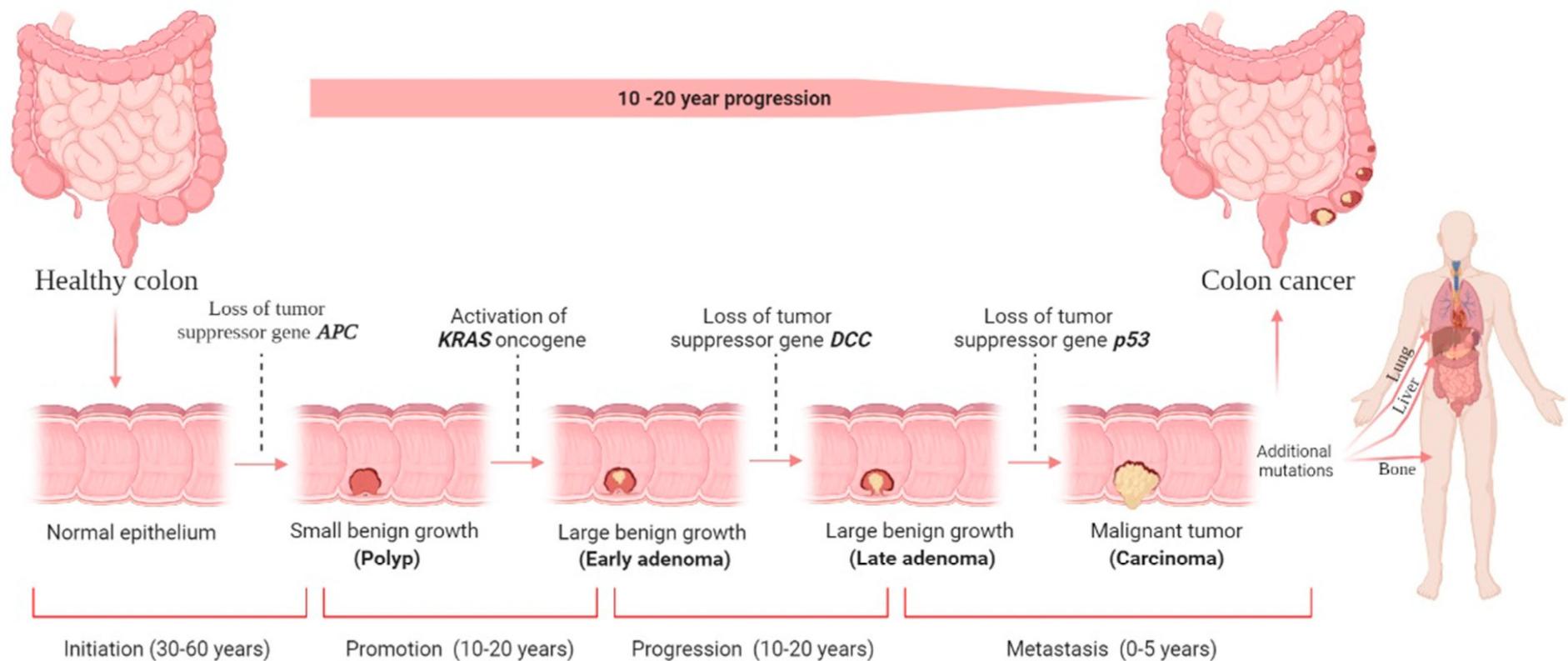
8. Hétérogénéité génétique spatio-temporelle



8. Anomalies génétiques des cancers

- Les anomalies génétiques peuvent avoir un **intérêt diagnostic, pronostique et théranostique**
- Les **anomalies génétiques jouant un rôle dans le développement du cancer** sont appelées « ***driver*** »; il en existe 5-10 / tumeur; elles touchent des proto-oncogène ou des gènes suppresseurs de tumeur
- Les **autres anomalies génétiques, plus fréquentes, sont le reflet d'une instabilité génétique et/ou de l'environnement mais ne jouent pas un rôle** dans le développement du cancer; elles sont dites « ***passenger*** »

8. Histoire naturelle & anomalies génétiques



UE CANCEROLOGIE

Responsables d'UE : P. SAINTIGNY, A. DUPRÉ

DATES ET HORAIRES	COURS	ITEM	ENSEIGNANTS	SALLE
COURS INTRODUCTIF : HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS				
Vendredi 29/08 15h - 17h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 1/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
EPIDEMIOLOGIE				
Mercredi 03/09 16h – 18h	Epidémiologie, facteurs de risque,	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
Lundi 08/09 15h - 17h	Prévention et dépistage des cancers	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
MODALITES DIAGNOSTIQUES				
Mardi 09/09 13h - 15h	Diagnostic des cancers, signes d'appel incluant les syndrômes paranéoplasiques, investigations paracliniques incluant les marqueurs tumoraux sériques, caractérisation du stade, pronostic [illustrer imagerie dans quelques situations]	Item 292	Isabelle Ray-Coquard	Amphi A
Vendredi 12/09 15h - 16h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 2/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 12/09 16h - 18h	Le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'anatomie et cytologie pathologiques	Item 293	Pierre Saintigny	Amphi A
MODALITES THERAPEUTIQUES				
Mercredi 08/10 13h - 15h	Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie).	Item 294	13h Vincent Grégoire 14h Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 10/10 13h - 15h	La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade – Exemples pratiques	Item 294	Lucas de Crignis	Amphi A
PARCOURS : PRISE EN CHARGE GLOBALE				
Mercredi 05/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	13h Pierre Saintigny 13h30 Gisèle Chvetzoff	Amphi A
Mercredi 19/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	Guilhem Paillard Brunet Astrid Morel	Amphi A