

Cancérologie générale

Dr Jean-Pierre Martin
Oncologue Médical

Le cancer ou les cancers ?

- ▶ sous l'angle de la santé publique
le cancer : le plan cancer, la ligue contre le cancer
 - ▶ sous l'angle de la connaissance de la pathologie
les cancers : du sein, du colon, du poumon
 - ▶ sous l'angle de la prise en charge thérapeutique
le cancer de chaque individu qui est une histoire unique
- 

Les cancers

- ▶ **Le mot cancer est utilisé pour désigner un ensemble d'états pathologiques qui ont en commun d'être liés à un dérèglement du processus de renouvellement cellulaire aboutissant à une prolifération de cellules anormales**

- ▶ **Ce qu'ont en commun tous ces processus pathologiques**
 - les mécanismes biologiques fondamentaux qui provoquent leur survenue et leur développement
 - une démarche diagnostique commune qui dans un premier temps doit identifier le cancer par un examen anatomopathologique puis évaluer le degré d'avancée du processus cancéreux au sein de l'organisme
 - des outils thérapeutiques communs

Les cancers

- ▶ Au-delà de cette unité apparente, de multiples différences ...
- ▶ Il s'agit en effet d'un ensemble extrêmement **hétérogène** puisque rassemblant des processus pathologiques qui vont se différencier
 - par l'organe touché et le type de cellules ayant subi le processus de cancérisation
 - par les capacités de prolifération cellulaire extrêmement variables d'une pathologie à l'autre et pour une même pathologie d'un individu à l'autre
 - par une sensibilité aux agents thérapeutiques qui est elle aussi extrêmement variable d'une pathologie à l'autre et pour une même pathologie d'un individu à l'autre

Classification générale des cancers

Les tumeurs solides : cancers d'organes

Théoriquement toute cellule de tout tissu de tout organe est susceptible de subir une transformation cancéreuse

200 types de cellules

Il y aura donc possibilité de développer dans un organe donné des cancers de nature différente selon le type de cellules impliquées

cancers du poumon

cancers de l'utérus

cancers du pancréas

une exception pas de cancérisation des neurones: les tumeurs cérébrales sont développées aux dépens des enveloppes (méninges) ou du tissu de support (tissu glial)

Près de 90 % de l'ensemble des cancers : oncologie

Classification générale des cancers

Les hémopathies malignes

processus de prolifération concerne des cellules des
tissus hématopoïétiques

Moelle osseuse hématopoïétique
Syndromes myéloprolifératifs

LMC : leucémie myéloïde chronique

LAM : leucémies aiguës myéloblastiques

Polyglobulies

Thrombocytémies

Organes lymphoïdes
Syndromes lymphoprolifératifs

Lymphomes

hodgkiniens

non hodgkiniens

Leucémies aiguës lymphoplastiques

onco hématologie

Pourquoi le cancer ?

Un problème d'une extrême complexité à la hauteur de la complexité des systèmes qui commandent le processus de renouvellement cellulaire

Histoire naturelle du cancer

première étape : la cancérisation de la cellule

- ▶ L'être vivant est caractérisé par sa capacité

à **se construire** par un processus de multiplication et de différenciation cellulaire qui va en quelques mois passer de la cellule initiale unique à un organisme constitué de multiples tissus et cellules

- ▶ 60.000 milliards de cellules
 - ▶ 200 types de cellules différentes
 - ▶ un noyau identique mais un fonctionnement cellulaire spécifique
 - ▶ environ 30.000 gènes portés par nos 23 paires de chromosomes
- 

Histoire naturelle du cancer

première étape : la cancérisation de la cellule

- ▶ L'être vivant est caractérisé par sa capacité

à **se renouveler** puisque les cellules ont une durée de vie limitée, variable selon les tissus

- ▶ 200 milliards de cellules meurent chaque jour
- ▶ 10 millions de milliard de divisions cellulaires au cours d'une vie
- ▶ seules 10 % des cellules normales de l'organisme sont immortelles : les cellules souches

à **se réparer** si survient accidentellement une perte de tissus et de cellules

à **se reproduire** pour assurer la pérennité de l'espèce

Histoire naturelle du cancer

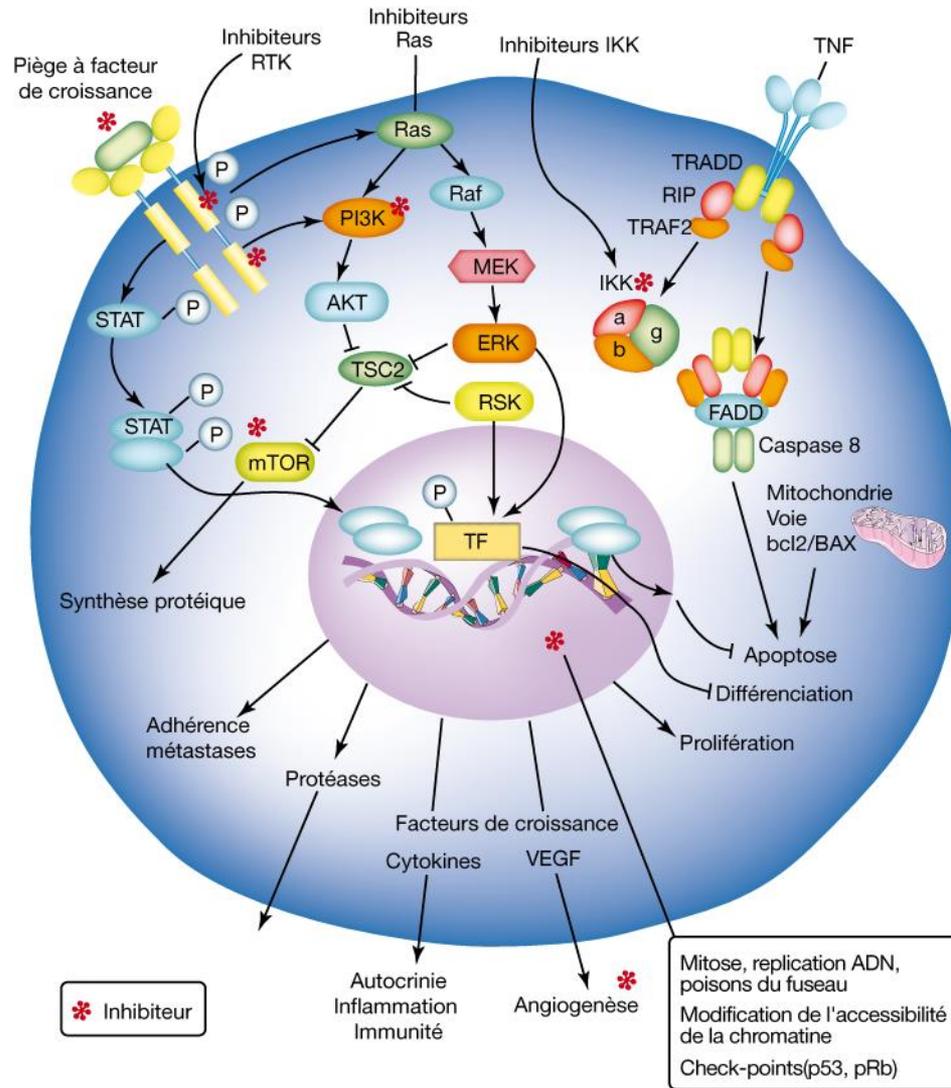
première étape : la cancérisation de la cellule

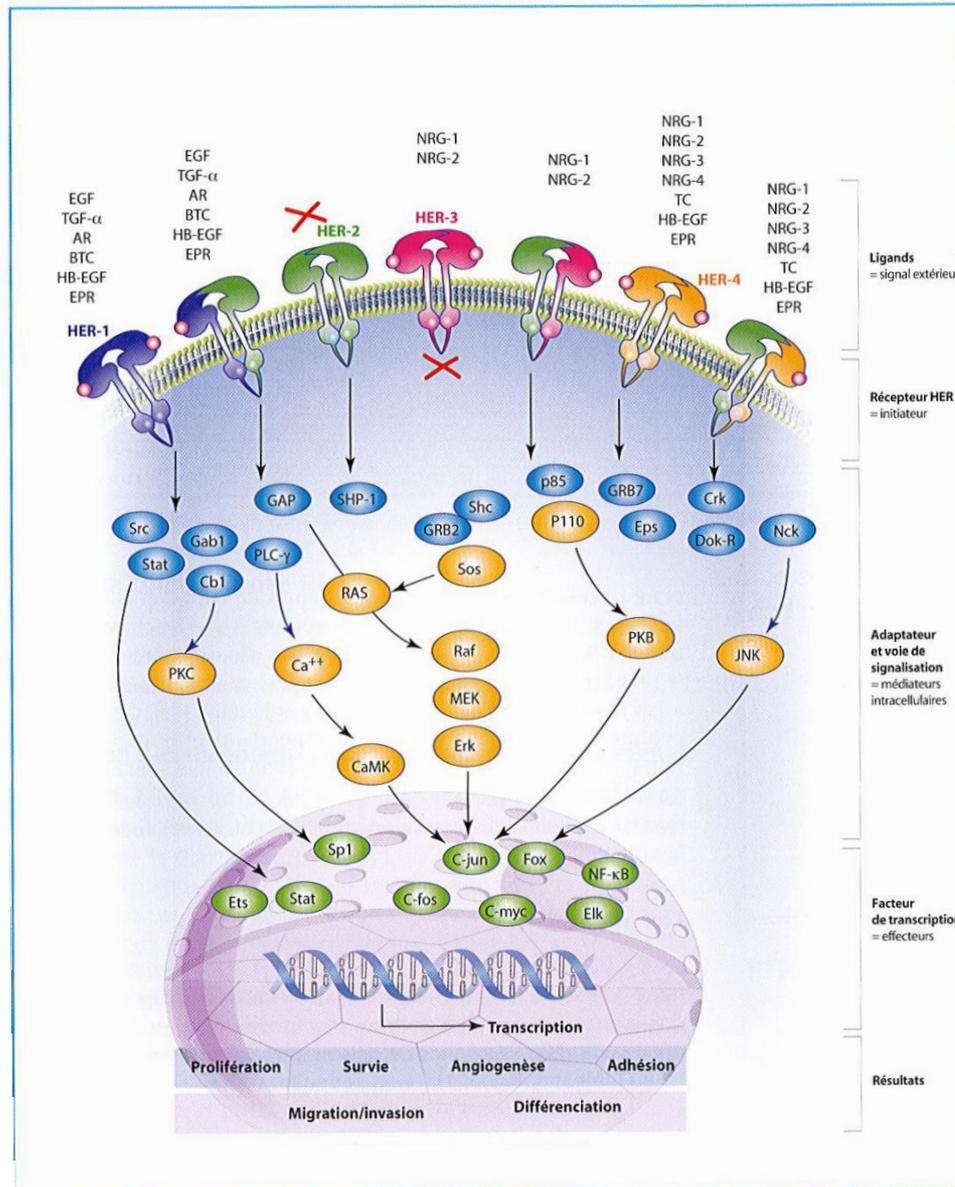
- ▶ Toutes ces caractéristiques qui font l'être vivant reposent sur la présence au sein de chaque cellule d'un organisme d'un matériel chromosomique identique porteur de toutes les informations qui permettront d'assurer ces fonctions
- ▶ Chez l'homme au moins 30 000 gènes sur 23 paires de chromosomes
- ▶ Dans chaque cellule présence de tout le matériel génétique, les gènes utiles à la vie spécifique de la cellule étant les seuls activés
- ▶ Tout ce système est normalement régulé pour que le renouvellement tissulaire soit assuré de façon harmonieuse par le remplacement en nombre égal de cellules filles identiques lors du processus de mitose : homéostasie

Histoire naturelle du cancer

première étape : la cancérisation de la cellule

- ▶ Au sein de notre matériel chromosomique un certain nombre de gènes sont impliqués directement dans la régulation de ce processus de renouvellement cellulaire
- ▶ Chaque individu est porteur au sein de son matériel génétique d'oncogènes et d'antioncogènes , dans une configuration qui lui est spécifique
- ▶ La cancérisation d'une cellule est liée à une rupture de cet équilibre soit par excès d'activité d'un oncogène soit par perte d'activité d'un antioncogène
- ▶ Cette rupture d'équilibre peut être la conséquence de mutations provoquées par des agents extérieurs
- ▶ Elle va être à l'origine du processus de prolifération

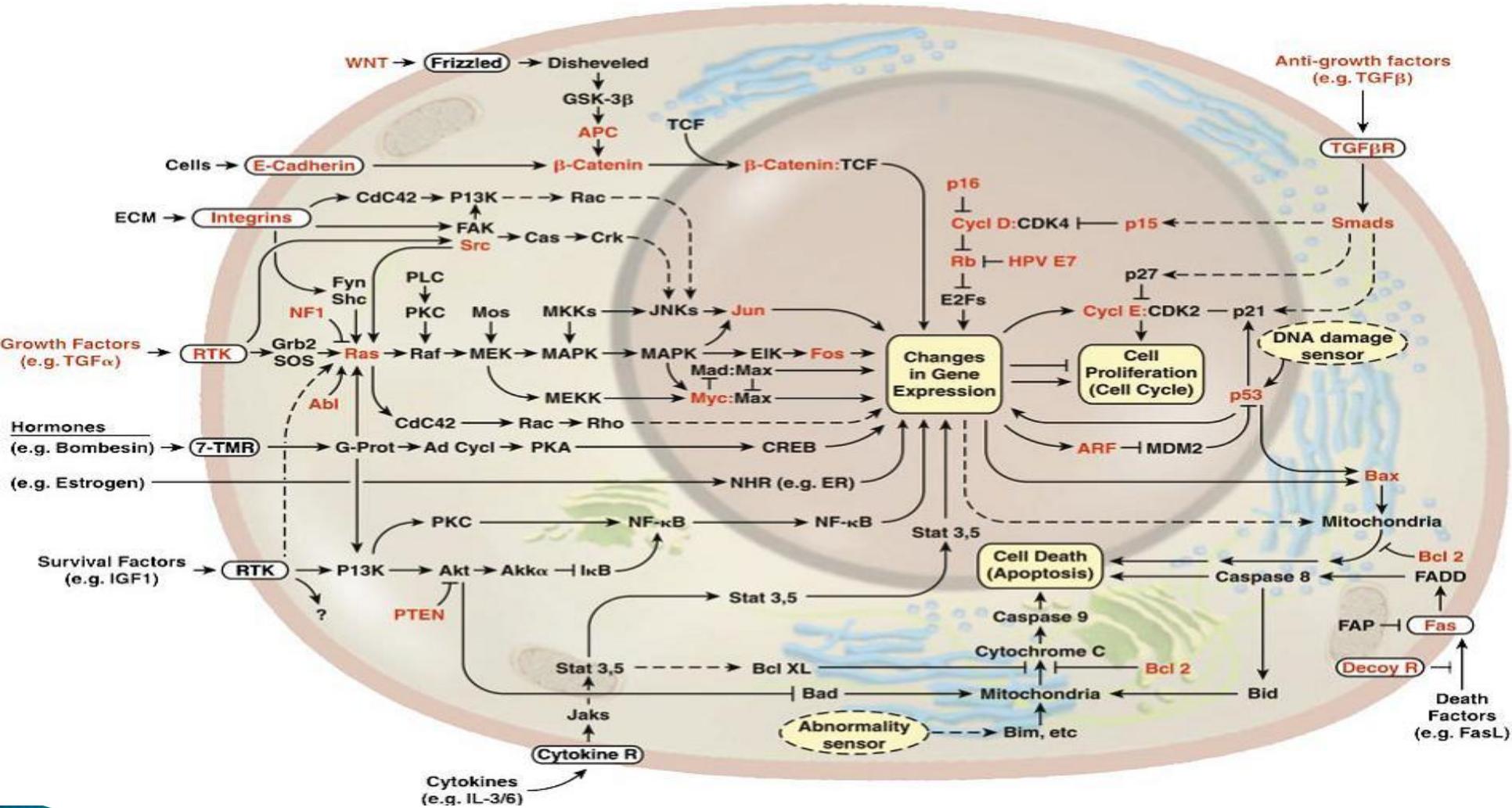




■ **Figure 1. Récepteurs et ligands de la famille HER.**

La famille HER comporte 4 membres : HER-1 (ou EGFR en bleu), HER-2 (en vert), HER-3 (en rouge) et HER-4 (en jaune). Pour être actifs, ces récepteurs se dimérisent (homo- ou hétérodimérisation) sous l'action de ligands spécifiques : 11 ligands sont identifiés. Ils interviennent dans de nombreuses étapes des processus physiologiques et pathologiques. ■

Quelles sont les autres voies de signalisation pouvant interagir ?



Une pathologie multifactorielle

les mécanismes du déclenchement sont présents au cœur du noyau de la cellule dans le matériel chromosomique : **facteurs endogènes**

Les oncogènes portent les informations susceptibles dont l'activation par mutation induit le processus de cancérogenèse

Les anti oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs dont l'inactivation par mutation induit le processus de cancérogenèse

Chaque individu est porteur au sein de son matériel génétique d'oncogènes et d'antioncogènes , dans une configuration qui lui est spécifique et qui est à l'origine d'une plus ou moins forte susceptibilité de développer un cancer

En situation « normale » l'équilibre entre ces deux types de gènes est assurée et le processus de renouvellement cellulaire se déroule de façon adaptée

Une pathologie multifactorielle

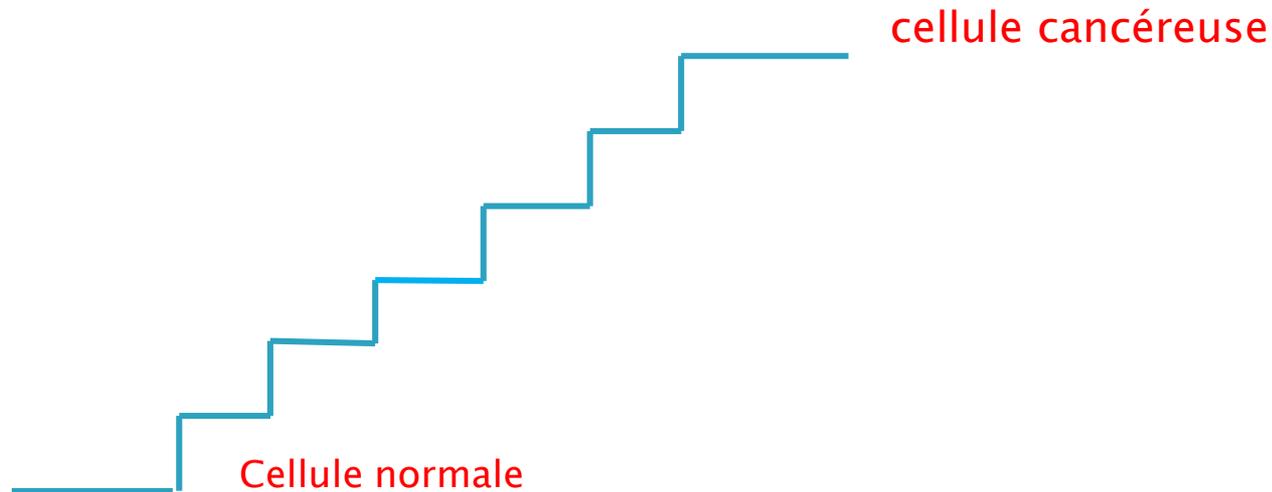
Les gènes sont soumis à l'influence de **facteurs exogènes** relevant de notre **comportement et de notre environnement** qui vont induire des mutations pouvant provoquer le dérèglement du processus de renouvellement cellulaire dans le sens de la cancérisation

Il y a une intrication extrême entre les différents facteurs : le même facteur exogène pourra être cancérigène chez certains et non chez d'autres en fonction de leur particularité génétique

la prédisposition génétique

l'inégalité dans le risque

chaque individu naît plus ou moins exposé au risque de cancer par la présence en fonction de la présence ou non de gènes de prédisposition



**Chaque individu présente un risque propre de développer une maladie cancéreuse
qui est lié à son matériel chromosomique**

mais lors de l'analyse des antécédents familiaux il faut distinguer

les familles touchées par un grand nombre de cancers

mauvais hasard

comportements familiaux à risque

**Les authentiques familles à risque spécifique de développement d'un cancer
particulier du fait d'une mutation chromosomique constitutionnelle**

cancer du sein et de l'ovaire : gènes BRCA 1 et 2

cancer colo rectal



notre matériel génétique est soumis à l'influence de facteurs exogènes, d'environnement ou de comportement susceptibles d'induire des mutations de gènes dont la répétition peut aboutir au déclenchement du cancer



les facteurs d'environnement

- les rayonnements

- **la radioactivité naturelle : le radon**

- **les UV solaires**

- radioactivité des examens, des installations nucléaires ?

- téléphonie mobile ? Lignes à haute tension ?

- les polluants : air et eau

- **la Dioxine : sur risque 5 %**

- les produits chlorés dans l'eau

- air ambiant extérieur : les particules fines : diesel ?

- air ambiant intérieur : fumées bois et charbons , matériaux, produits domestiques

- les expositions professionnelles :

- **amiante benzène sciure de bois**

- radioactivité : sur risque très limité

les facteurs de comportement

- **le tabac** : 43500 cas de cancers attribués au tabagisme en 2000

27% des cancers masculins et 6% des cancer féminins

pulmonaire, ORL, œsophage ,vessie

col utérin , colorectal ?

- **l'alcool** : 22700 cas de cancers attribués à l'alcoolisme en 2000

11% des cancers masculins et 4,5 % des cancer féminins

ORL, œsophage, foie

sein et colon ?

-**les comportements sexuels**

rôle des MST dans la transmission de virus notamment

Col Utérin et anus

les facteurs mixtes

I 'alimentation

les facteurs alimentaires jouent certainement un rôle dans le déclenchement de certains cancers

l'importance de ce rôle est très difficile à apprécier : de 10 à 60 % selon les études

il s'agit d'un problème particulièrement complexe car on trouve dans notre alimentation des produits qui augmentent le risque et des produits qui protègent

les effets éventuels peuvent se manifester avec retard

au-delà de l'aspect produit, doit être pris en compte l'ensemble des étapes de la chaîne alimentaire

conditions de production : pesticides et engrais

conditions de conservation : réfrigérateur

conditions de préparation : mode de cuisson

I'alimentation

les recommandations dites validées

maintenir son poids dans les limites de la normale

manger au moins 400 g de fruits et légumes par jour

manger moins de 500 g de viande rouge par semaine

ne pas boire plus d'un verre d'alcool par jour pour les femmes et deux pour les hommes

limiter sa consommation de sel

éviter les compléments alimentaires

Faire 30 minutes d'exercice physique chaque jour

choisir des produits bio

Est-ce vraiment possible pour tous ?

Le risque de cette attitude poussée à l'excès : on devient coresponsable de sa pathologie et pourquoi pas coupable

une solution : manger varié



les facteurs mixtes

le soleil

preuve a été apportée de l'effet nocif des UV solaires

bien évidemment les risques liés à l'ensoleillement seront totalement dépendants du mode d'exposition de chaque individu

sans compter que l'impact est totalement dépendant de la structure génétique

et le stress ?

Il est sans doute permis d'affirmer qu'un stress aussi puissant soit-il n'est pas capable à lui seul de provoquer le déclenchement du très long et complexe processus pathologique qui va aboutir à la transformation cancéreuse

Tout au plus peut-on éventuellement attribuer à un facteur de stress une accélération d'une des étapes du processus

Les facteurs psychologiques, courage ou volonté, sont malheureusement tout autant de peu de poids sur l'évolution de la pathologie et au mieux permettent aux patients de mieux accepter les contraintes et les effets secondaires des traitements

un problème particulièrement complexe

Interférence des facteurs exogènes et des facteurs endogènes

le même facteur exogène n'aura pas le même effet d'un individu à l'autre en fonction de leur structure génétique respective

Le délai entre le facteur déclenchant et l'apparition de la maladie

hiroshima : de 5 à 40 ans

tchernobyl: de 5 à 20 ans et plus

le tabac : de 20 à 40 ans

Histoire naturelle du cancer

L'action conjuguée des facteurs endogènes et des facteurs exogènes va provoquer des mutations chromosomiques qui vont pouvoir aboutir à terme à la cancérisation de la cellule

La transformation cancéreuse se fait par étapes et dans certains cas on peut mettre en évidence des états pathologiques pré cancéreux

Dans un grand nombre de cas le système immunitaire va permettre d'éliminer ces cellules anormales et empêcher le développement du processus tumoral cancéreux

Lorsque la cellule aura acquis toutes les caractéristiques de la cancérisation et si elle échappe au système immunitaire la maladie peut se développer



Histoire naturelle du cancer

Une longue histoire qui longtemps se déroule dans l'infiniment petit sans qu'aucun moyen ne permette d'en suspecter l'existence

Une première phase dite d'initiation durant laquelle par des mutations successives au niveau du matériel chromosomique, la cellule va acquérir les caractéristiques de la transformation cancéreuse

Une seconde phase de promotion caractérisée par l'installation du processus de prolifération qui va aboutir au développement d'une tumeur avec présence en quantité excessive de cellules anormales



La cellule normale

Un programme de vie bien précis codifié par les gènes régulateurs spécifiques de chaque cellule

Une durée de vie limitée avec le phénomène de mort programmée ou apoptose

Une capacité limitée à se renouveler hormis pour environ 10 % des cellules : les cellules souches

un renouvellement harmonieux de la population cellulaire au sein des tissus dans le respect strict de l'homéostasie

Une fonction spécifique

La cellule cancéreuse

Prolifération sans limite dans le temps
perte de l'apoptose

perte de la fonction qui fait la spécificité de chaque type cellulaire

Capacité à se propager hors du tissu au sein de l'organe
Puis à sortir des limites de l'organe

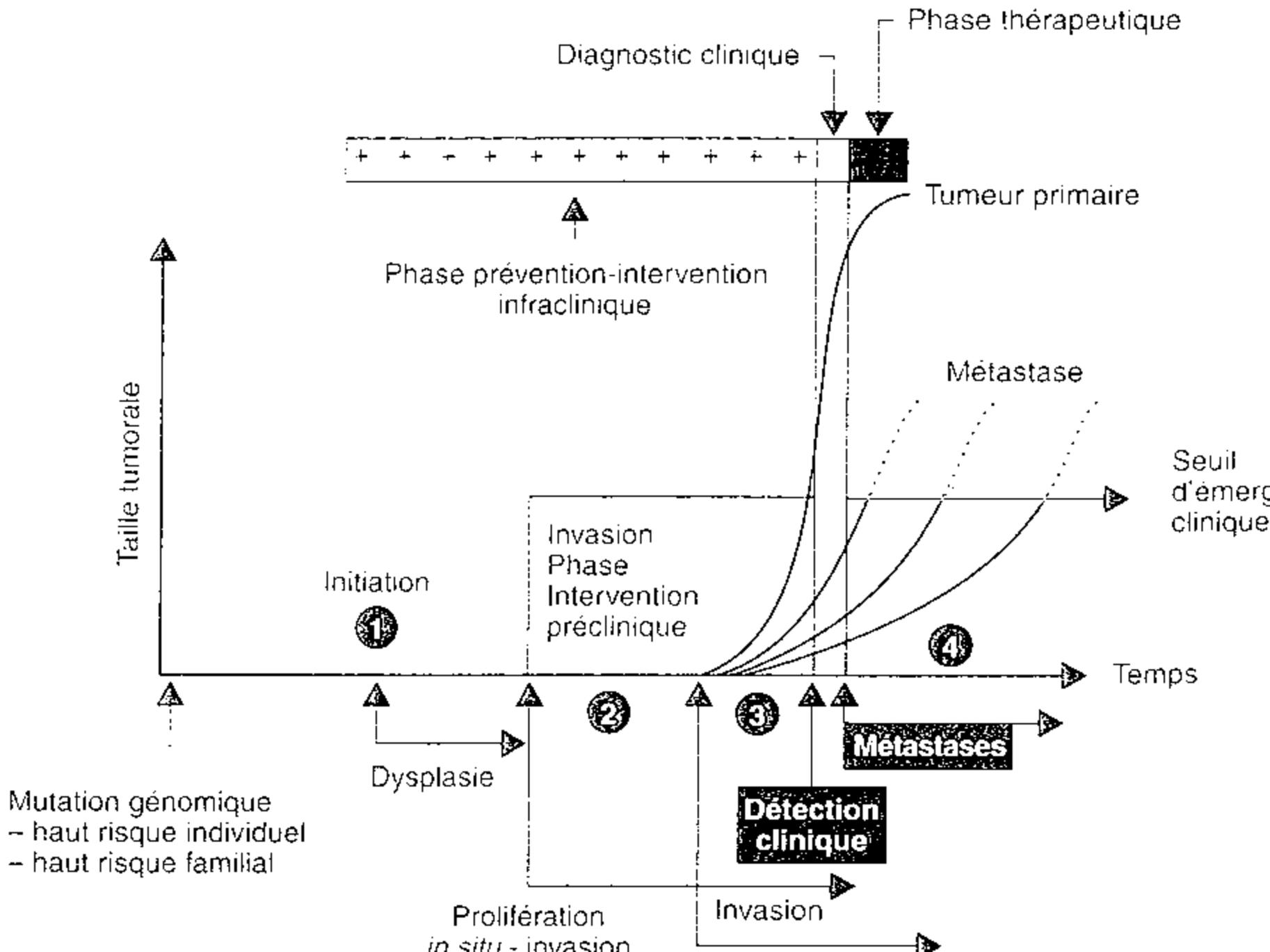
Capacité à pouvoir créer un système vasculaire leur permettant de disposer les nutriments de sa survie: la néo angiogénèse

capacité à migrer à travers le système sanguin ou lymphatique pour rejoindre des sites à distance et s'y implanter pour constituer les tumeurs filles : les métastases

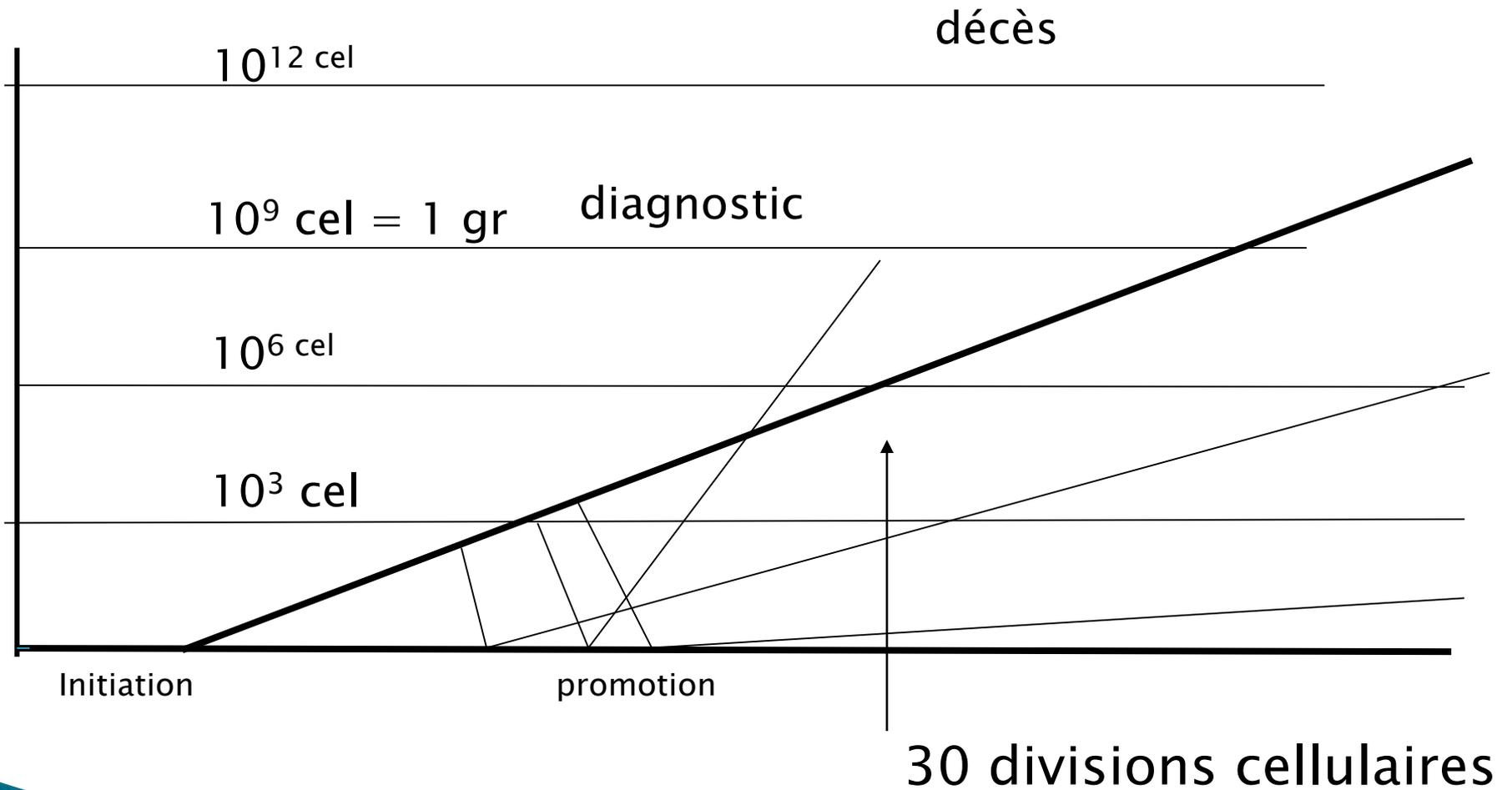
Une grande instabilité génétique : risque de survenue de mutations supplémentaires

Histoire naturelle du cancer

- ▶ de la première cellule tumorale
- ▶ à la diffusion métastatique



un long délai entre la première cellule et les symptômes



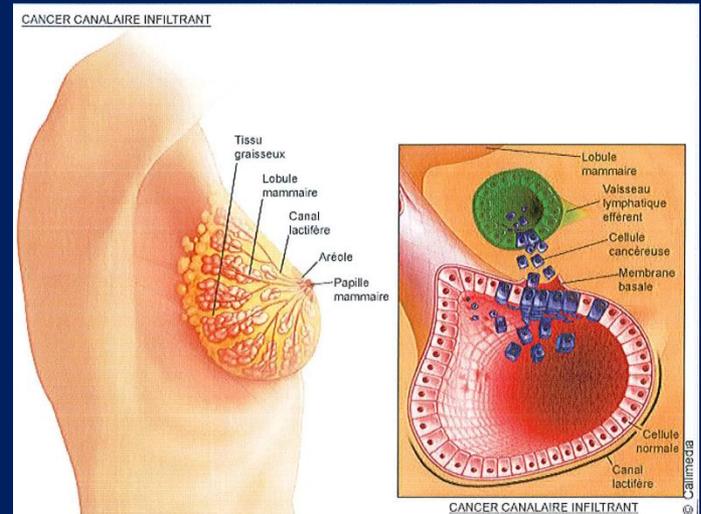
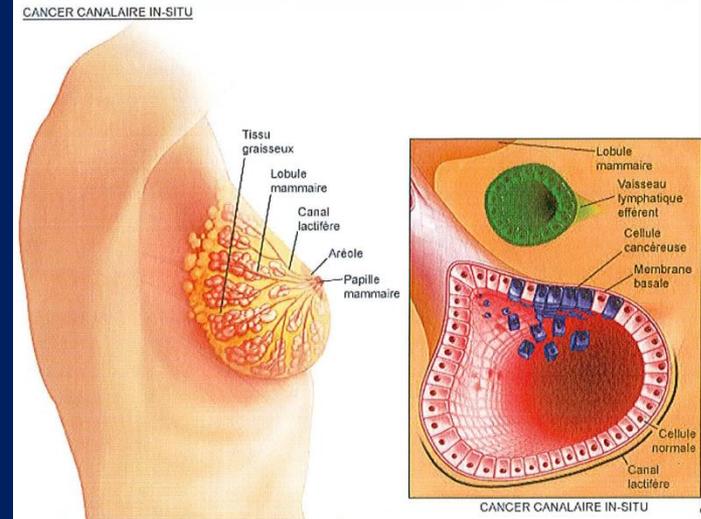
Histoire naturelle du cancer

prolifération des
cellules dans le tissu

Carcinome in situ

Infiltration des autres
tissus à l'intérieur de
l'organe

Carcinome infiltrant



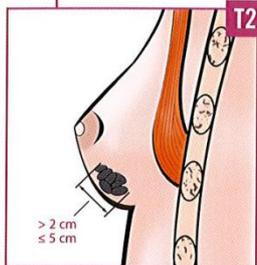
Histoire naturelle du cancer

prolifération des cellules
hors des limites de l'organe

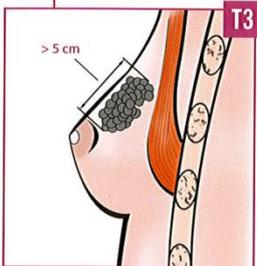


Une limite à la résecabilité

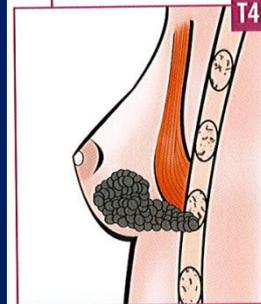
T2 : Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre



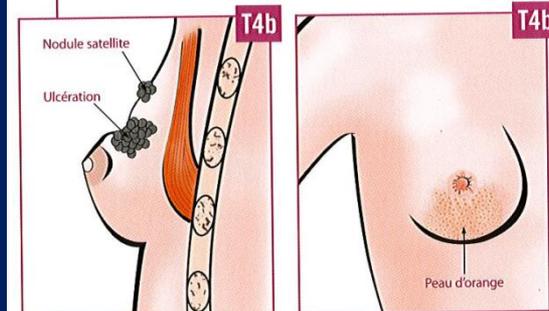
T3 : Tumeur > 5 cm dans son plus grand diamètre



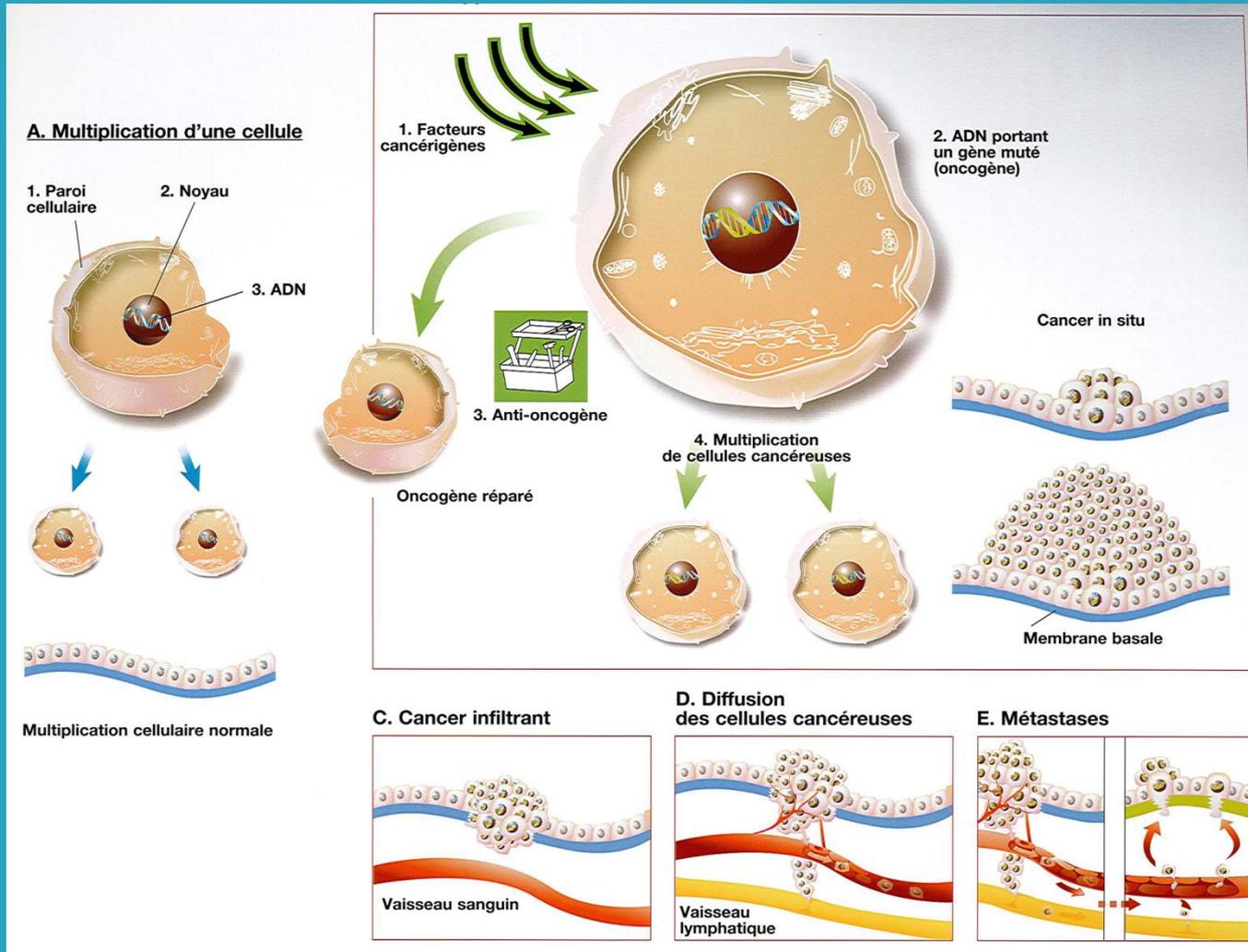
T4a Extension à la paroi thoracique
(n'inclut pas l'invasion du muscle pectoral seul)



T4b Ulcération, nodules de perméation cutanés limités au même sein,
œdème (y compris la « peau d'orange »)



Histoire naturelle du cancer



Histoire naturelle du cancer

la dissémination métastatique

La nature métastatique d'une lésion est affirmée lorsque l'on met en évidence à l'examen anatomo pathologique la présence de cellules qui n'ont pas de raison de se trouver dans l'organe examiné. La multiplicité de lésions tumorales dans un organe constitue un argument très fort dans le sens d'une pathologie métastatique.

Les cellules métastatiques sont devenues autonomes avec un fonctionnement totalement indépendant de la tumeur primitive

Comme pour les tumeurs primitives il y a une longue période durant laquelle les cellules métastatiques ne peuvent pas être mises en évidence par aucun moyen diagnostique actuellement à notre disposition