



A l'origine des cancers

Bernard PELLAT, professeur émérite

Bulle / Gruyère, Mai 2014

Un peu d'épidémiologie....

- **Monde**: 14,1 millions de nouveaux cas/an (+ 11% depuis 2008)
 - 8,2 millions de décès/an (+ 8,4% depuis 2008)

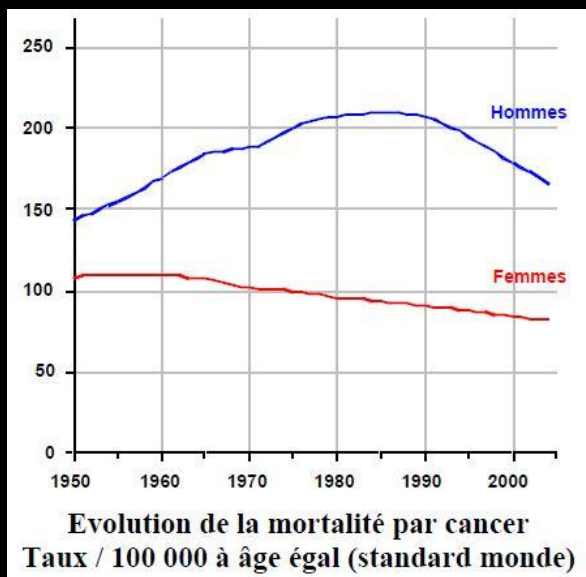
source: GLOBOCAN

- **Suisse**: 36 917 nouveaux cas/an (incidence population: 4,6)
 - 15 822 décès/an

source: NICER

- **France**: 278 000 nouveaux cas/an (incidence population: 4,2)
 - 150 000 décès/an

source: INCa, InVS



- **Cancers**: 2° cause de mortalité en Europe

Mortalité (monde) : - 13 % (1968 - 2002)

source: OMS

Qu'est le cancer?



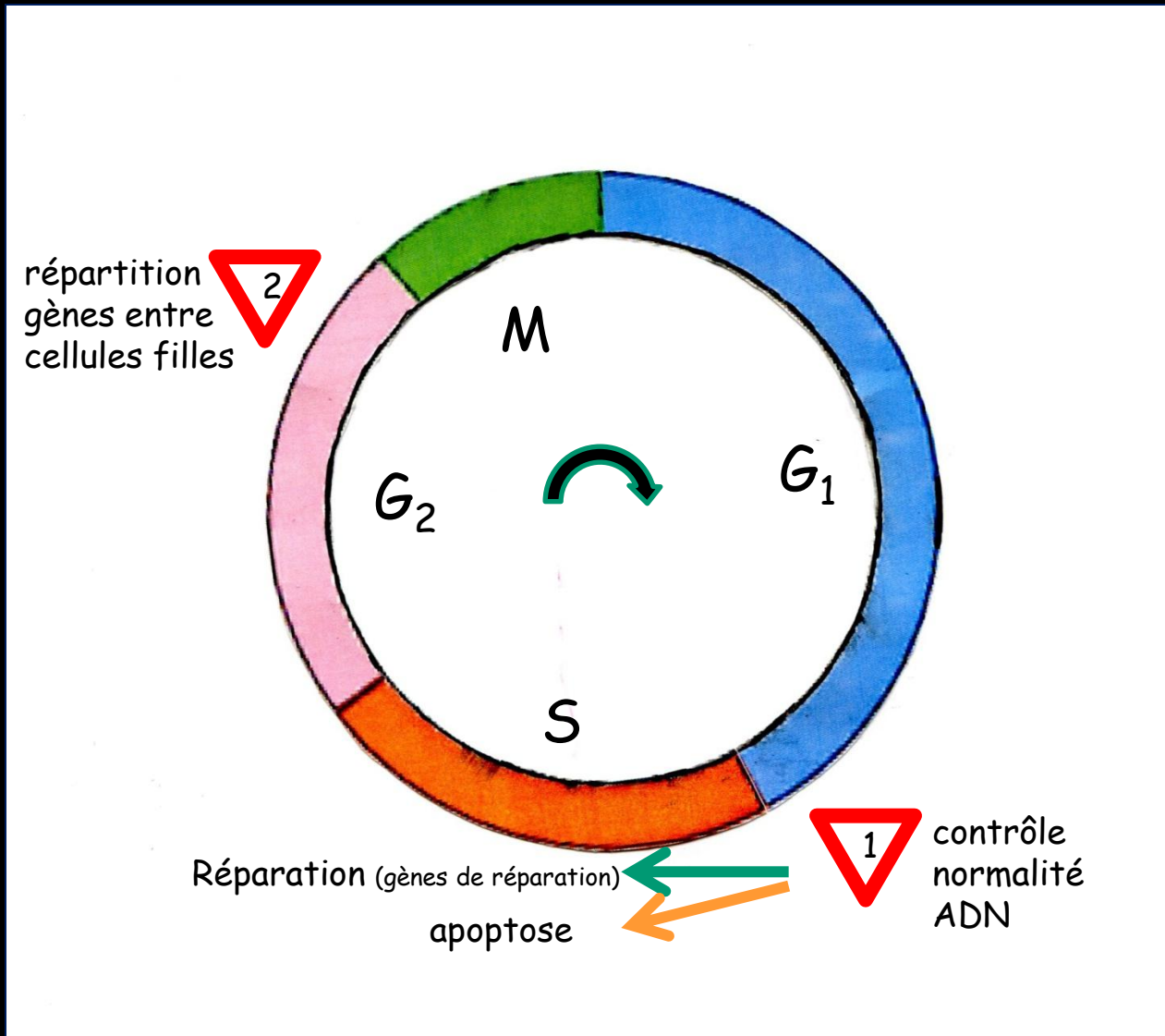
- Une multiplication non contrôlée d'une cellule somatique transformée aboutissant à la formation d'une masse cellulaire principale (la tumeur) et de masses satellites (les métastases)
- Une maladie génétique somatique en mosaïque (95 - 99 %) multifactorielle
multigénique
- *instabilité génétique (cellules filles \neq cellules mères)*
- *modifications épigénétiques*

$60 \cdot 10^{13}$ cellules



Fibroblastes gingivaux en culture
EA 2496, FCD, Univ Paris Descartes

20 à 25 000 gènes codants en double exemplaire

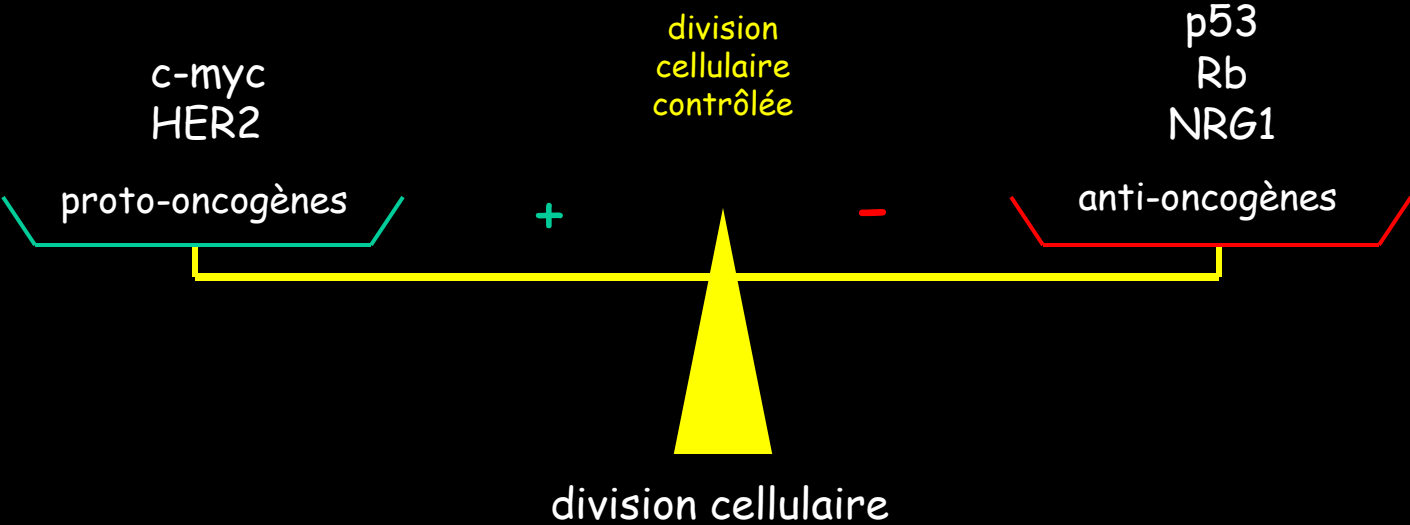


cycle cellulaire

Activent le cycle cellulaire

Normalité:

Bloquent le cycle cellulaire entre G1 et S



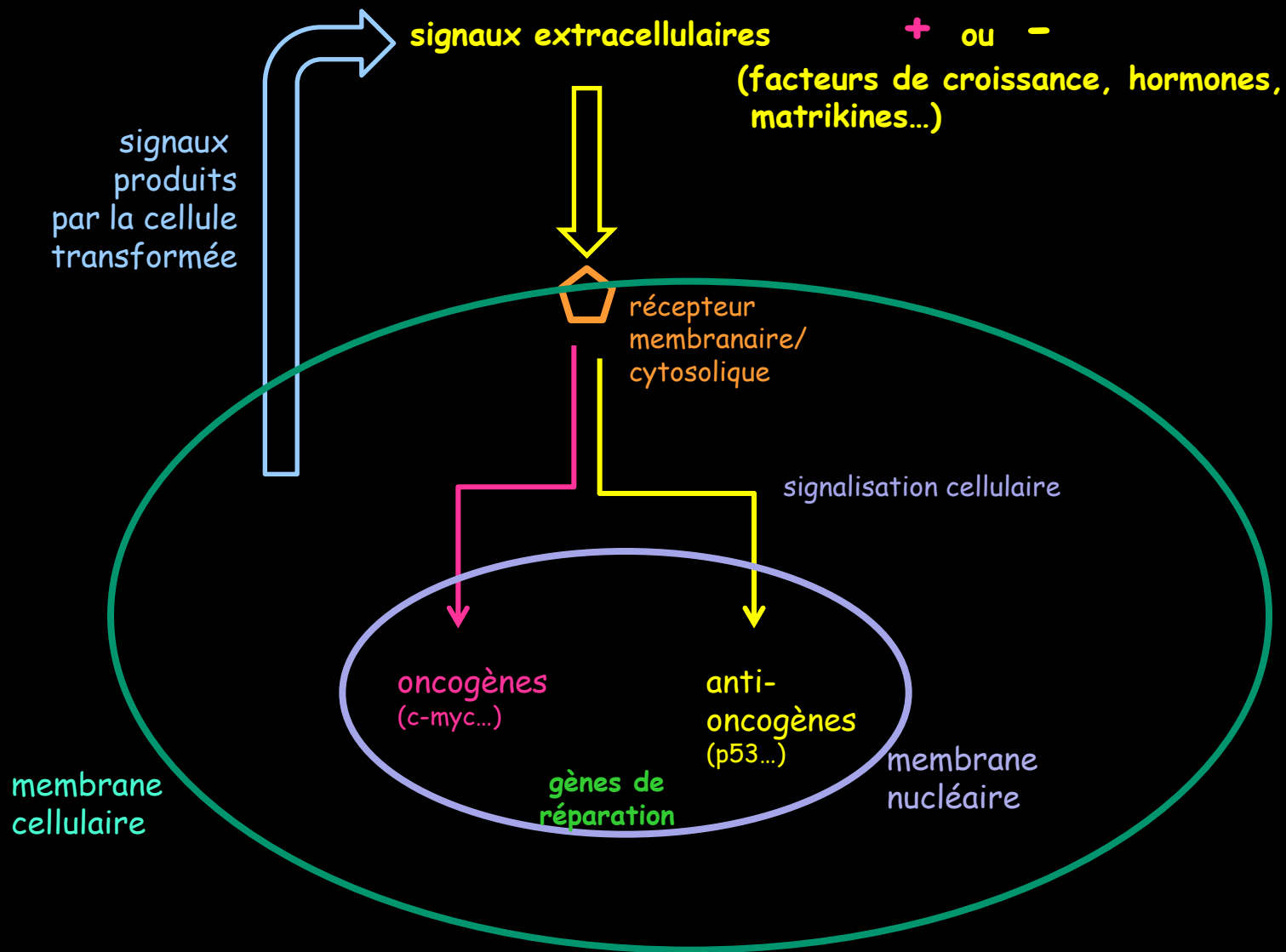
Forme anormale = oncogène très abondant et actif

Cancer:

division cellulaire non contrôlée

Forme anormale de p53 ... incapable de bloquer la division cellulaire

Schéma B. Pellat



Progression tumorale

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs et mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

Signaux extracellulaires , épigénétiques ...

- Phase clinique (> 10⁹ cellules)

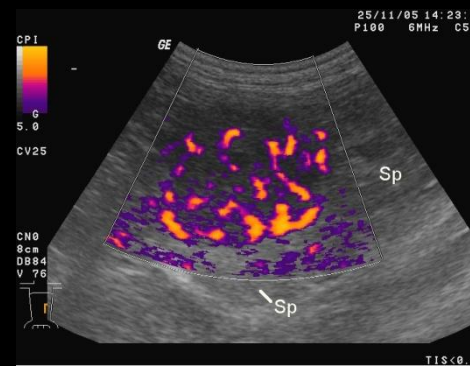
- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer *in situ*)

Angiogenèse

Invasion

Métastases



La tumérogenèse : processus en six conditions (selon RAINBERG)

- Autosuffisance des signaux de croissance cellulaire (mitogènes)
 - Insensibilité aux signaux d'inhibition de croissance
- Apoptose (↑ oncogènes anti-apoptotiques)
 - Immortalité des cellules transformées (télomérases)
- Stimulation de l'angiogenèse (VEGF, PDGF, bFGF...)
 - Invasion / métastase (molécules d'adhésion intercellulaire, intégrines, protéases)

Progression tumorale

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs et mutagènes

50% connus

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

Signaux extracellulaires , épigénétique

- Phase clinique (> 10⁹ cellules)

- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer in situ)

Angiogenèse

Invasion

Métastases

Métastases

INITIATION des CANCERS

→ facteurs dits « carcinogènes »

- exogènes (50 à 80 % des cancers humains)
- endogènes (prédispositions génétiques, état immunitaire ou hormonal)

Les principaux facteurs exogènes sont :

- Les carcinogènes chimiques
- Les carcinogènes viraux
- Les carcinogènes physiques

- Certaines infections

INITIATION des CANCERS

→ facteurs dits « carcinogènes »

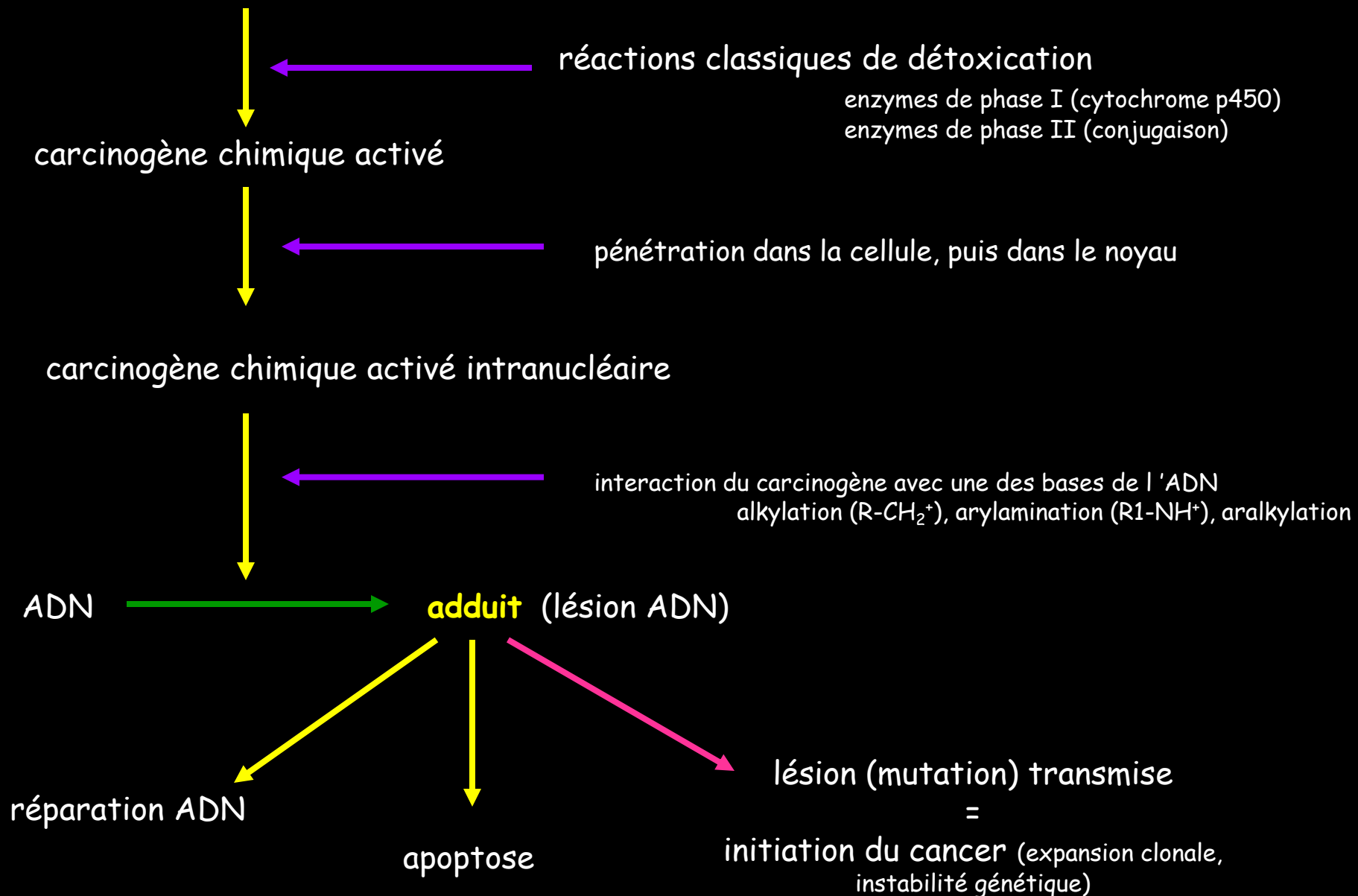
- exogènes (50 à 80 % des cancers humains)
- endogènes (prédispositions génétiques, état immunitaire ou hormonal)

Les principaux facteurs exogènes sont :

- Les carcinogènes chimiques (adduits, FRO)
- Les carcinogènes viraux
- Les carcinogènes physiques

- Certaines infections

carcinogène chimique exogène (adduits)



Carcinogènes chimiques exogènes (adduits):

- Tabac, produits de combustion des hydrocarbures, divers polluants,
 - Nitrosamines
- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
 - Aflatoxine B1
- Arylamides (barbecue), hydroxylamides (nitrosamines)
 - Particules fines (diesel)
- Alimentation (xénobiotiques)
 - Composés organiques volatils (COV): benzène, formaldéhyde
- Autres (association)

L'actualité !

Environ Health Perspect. 2014 May 12. [Epub ahead of print]

New Exposure Biomarkers as Tools For Breast Cancer Epidemiology, Biomonitoring, and Prevention: A Systematic Approach Based on Animal Evidence.

Rudel RA¹, Ackerman JM¹, Attfield KR², Brody JG¹.

10 ■ Santé Mardi 13 mai 2014

BÉATRICE FEVERS L'oncologue commente une étude sur des produits favorisant le cancer du sein

M Santé

SANTÉ

Accès aux soins Addictions Financement de la santé Fin de vie Maternité

Dix-sept substances favorisant le cancer du sein identifiées

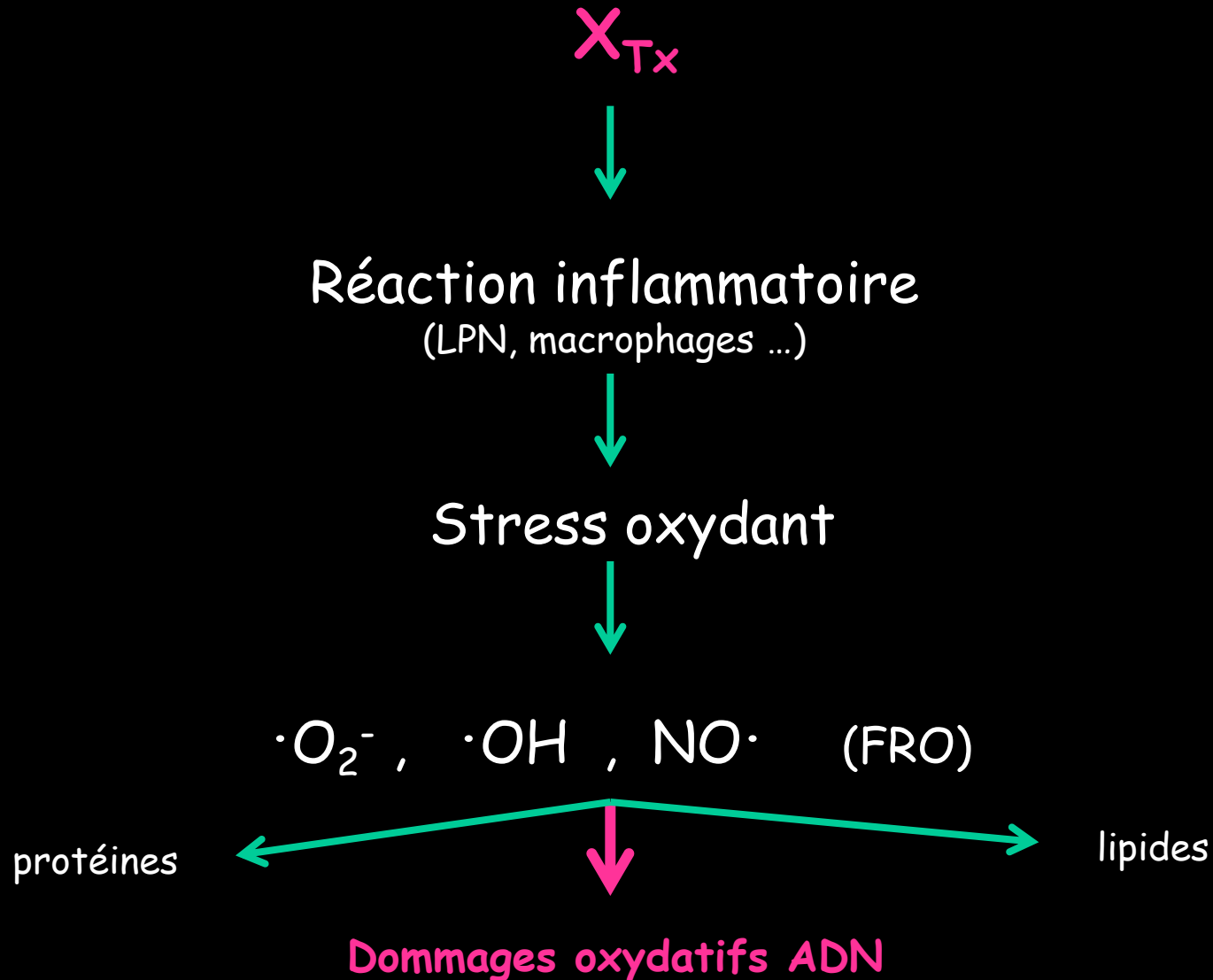
Le Monde.fr avec AFP | 12.05.2014 à 06h46 • Mis à jour le 12.05.2014 à 08h18



n reste la meilleure manière de le prévenir.

Quotidien gratuit « 20 Minutes » Edition grand Paris, mardi 13 Mai 2014, n° 2660, p.9
Le Monde, 12 Mai 2014

Carcinogènes chimiques exogènes (via inflammation = FRO):



Carcinogènes chimiques exogènes (via inflammation):

- Fibres courtes (amiante) => poumon, mésothéliome
- Arsenic
- Beryllium
- Cadmium
- Nickel
- Silice, plomb, poussières de bois
- Alcool (via aldéhydes)

INITIATION des CANCERS

→ facteurs dits « carcinogènes »

- exogènes (50 à 80 % des cancers humains)
- endogènes (prédispositions génétiques, état immunitaire ou hormonal, molécules de notre métabolisme (espèces réactives de l'oxygène))

Les principaux facteurs exogènes sont :

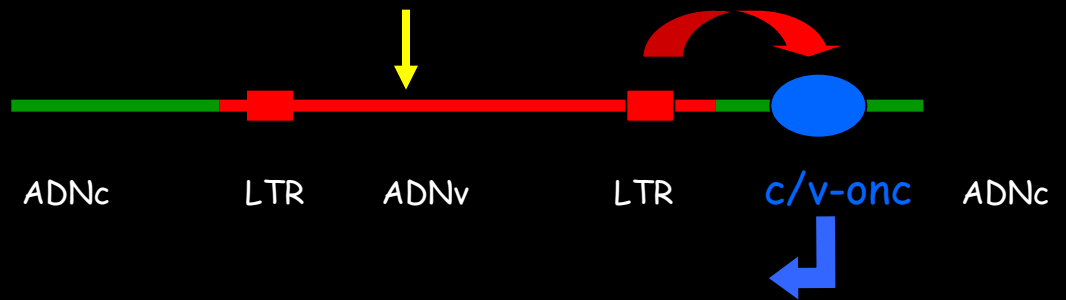
- Les carcinogènes chimiques
- Les carcinogènes viraux
- Les carcinogènes physiques

- Certaines infections

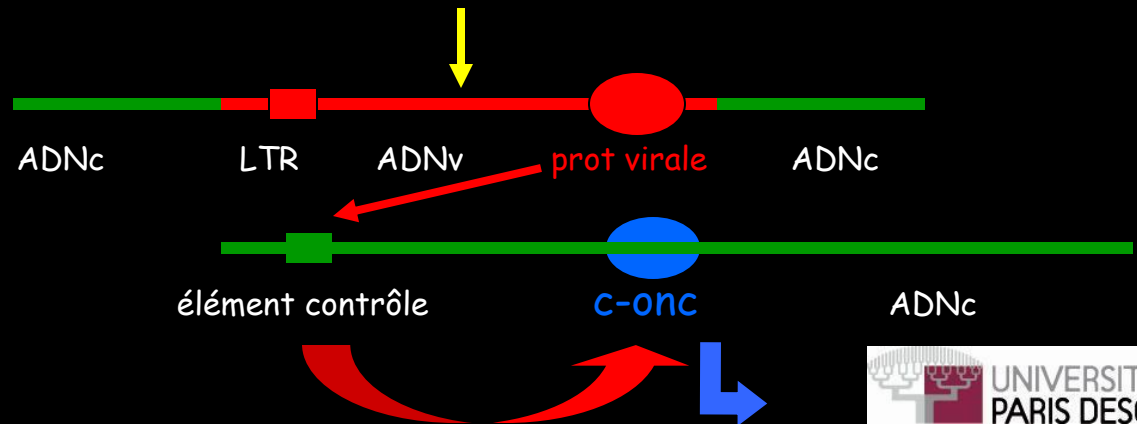
Carcinogénèse virale

Les virus oncogènes peuvent agir selon plusieurs modalités :

1) rétrovirus -----> ARN_v -----> ADN_v --> incorporation dans l'ADN cellulaire



2) adénovirus -----> ADN_v --> incorporation dans l'ADN cellulaire



Carcinogènes viraux:

- VHB, VHC => carcinome hépatocellulaire
- VIH => lymphomes
- HTLV-1 => leucémie T, lymphome
- EBV => lymphome de Burkitt, carcinome naso-pharyngé
- HHV8 => sarcome de Kaposi
- HPV => col de l'utérus

INITIATION des CANCERS

→ facteurs dits « carcinogènes »

- exogènes (50 à 80 % des cancers humains)
- endogènes (prédispositions génétiques, état immunitaire ou hormonal, molécules de notre métabolisme (espèces réactives de l'oxygène))

Les principaux facteurs exogènes sont :

- Les carcinogènes chimiques
- Les carcinogènes viraux
- Les carcinogènes physiques
- Certaines infections

Carcinogenèse physique

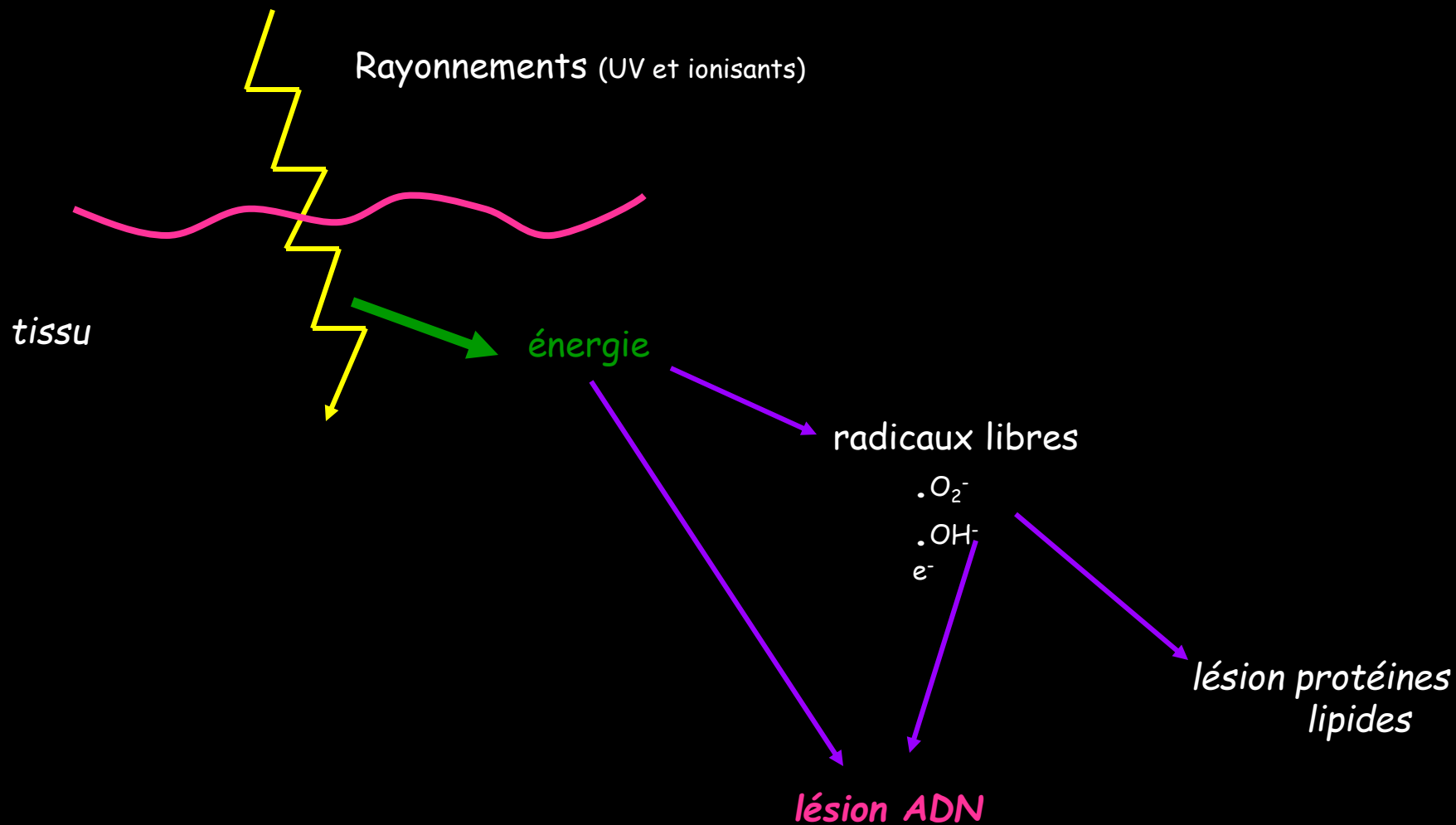


Schéma B. Pellat

INITIATION des CANCERS

→ facteurs dits « carcinogènes »

- exogènes (50 à 80 % des cancers humains)
- endogènes (prédispositions génétiques, état immunitaire ou hormonal, molécules de notre métabolisme (espèces réactives de l'oxygène))

Les principaux facteurs exogènes sont :

- Les carcinogènes chimiques
- Les carcinogènes viraux
- Les carcinogènes physiques

- Certaines infections

Carcinogènese infectieuse (via inflammation, FRO):

- *Schistosoma haematobium* (Bilharzioze): cancer vessie
- *Helicobacter pylori* : cancer gastrique
- *Opisthorchis viverrini* (parasite) : cholangiosarcome
- *Clonorchis sinensis* (ver) : cholangiosarcome

INITIATION des CANCERS

→ facteurs dits « carcinogènes »

- exogènes (50 à 80 % des cancers humains)
- endogènes (prédispositions génétiques, état immunitaire ou hormonal)

Les principaux facteurs exogènes sont :

- Les carcinogènes chimiques (adduits, FRO)
- Les carcinogènes viraux
- Les carcinogènes physiques

- Certaines infections

Les facteurs endogènes:

- Les formes héréditaires (1 - 5%)
 - Certains cancers du sein et de l'ovaire (BRCA-1, BRCA-2, BRCA-3)
 - Certains cancers colorectaux (APC, MMR)
 - Certains cancers du rein (2-3%, VHL)
- Les dysfonctionnements endocriniens (induits ?, perturbateurs endocriniens?, obésité.....)

Les perturbateurs endocriniens:

- Suspicion de rôle dans les cancers hormonaux-dépendants (sein, utérus, prostate, testicules)
- Produits classés 1 par CIRC
 - distilbène
 - benzo(a)pyrène
 - dioxine
 - polychlorobiphényles (PCB)
- Pesticides organochlorés, herbicide, plastifiants (bisphénol A, phtalates)
- phyto-estrogènes (isoflavones, génistéine du soja, lignanes des légumineuses)

Trois types de gènes altérés :

- Les proto-oncogènes (c-onc) : c-myc, HER2 ...
- Les anti-oncogènes (gènes suppresseurs de tumeur) : p53, Rb, NRG1 ...
- Les gènes réparateurs de l'ADN : MMR ...

Progression tumorale

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs, mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

Signaux extracellulaires, épigénétique ...

- Phase clinique (> 10⁹ cellules)

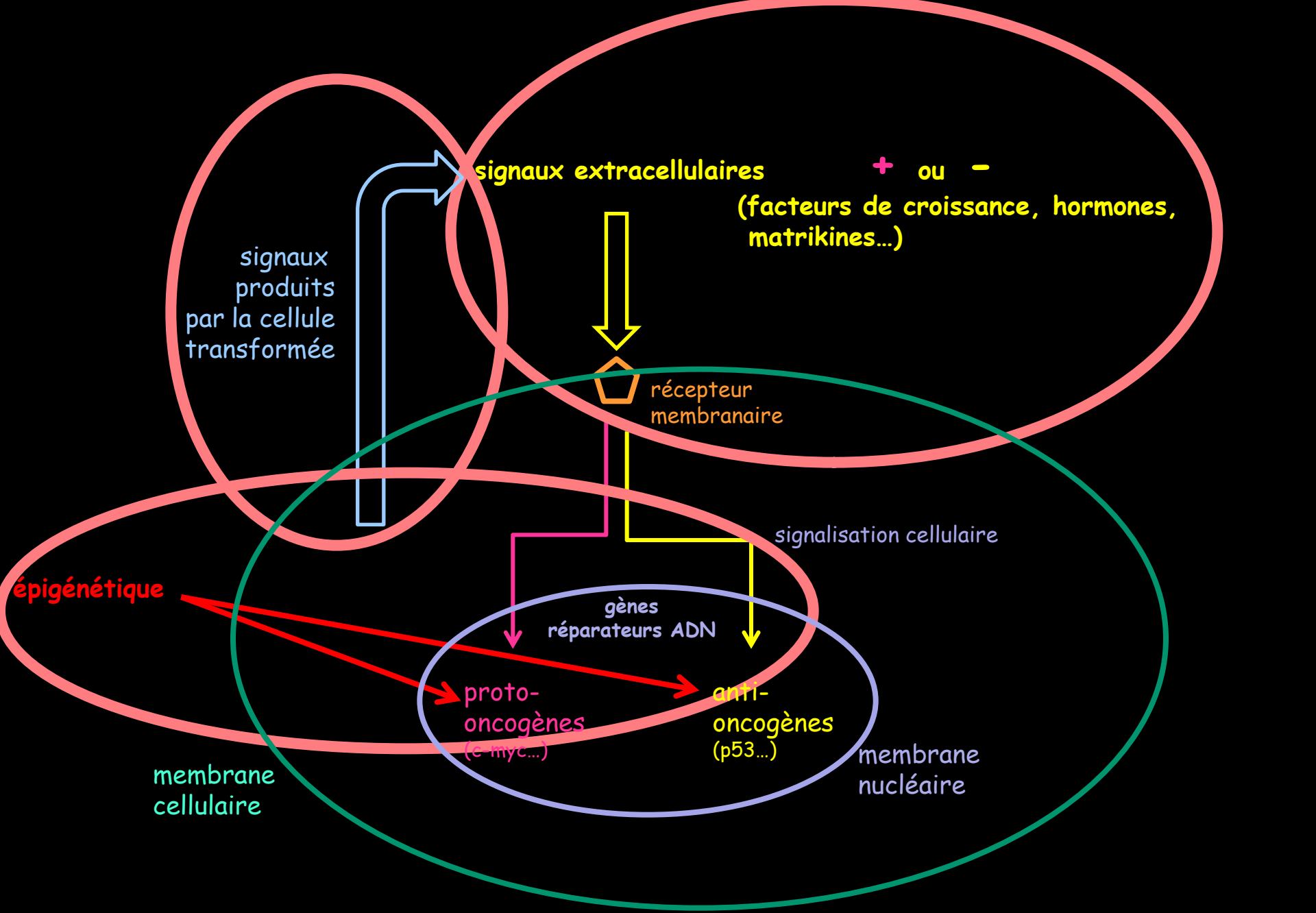
- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer in situ)

Angiogenèse

Invasion

Métastases



L'épigénétique

- La génétique se rapporte à « l'écriture » des gènes
- L'épigénétique se rapporte à « la lecture » des gènes

L'environnement d'un gène :

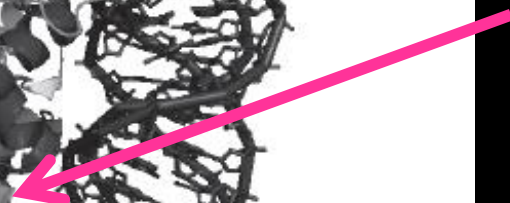
ADN
(70% non
codants)



Histones



Extrémités
N-terminales
(soumises à
modifications)



Représentation schématique du nucléosome
d'après Vandermeers et coll, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 2008.

La « biochimie » de l'épigénétique :

- Méthylation de l'ADN (sur les dinucléotides CpG)

L'environnement d'un gène :

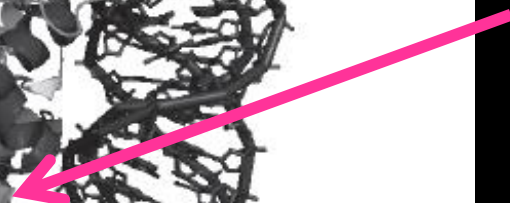
ADN
(70% non
codants)



Histones



Extrémités
N-terminales
(soumises à
modifications)



Représentation schématique du nucléosome
d'après Vandermeers et coll, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 2008.

La « biochimie » de l'épigénétique :

- Méthylation de l'ADN (sur les dinucléotides CpG)
- Méthylation, acétylation des résidus lysine en N-terminal des histones

L'environnement d'un gène :

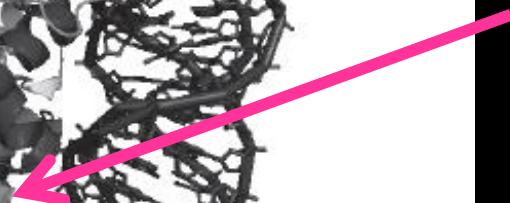
ADN
(70% non
codants)



Histones



Extrémités
N-terminales
(soumises à
modifications)



Représentation schématique du nucléosome
d'après Vandermeers et coll, Biotechnol. Agron. Soc. Environ., 2008.

La « biochimie » de l'épigénétique :

- Méthylation de l'ADN (sur les dinucléotides CpG)
- Méthylation, acétylation des résidus lysine en N-terminal des histones



- Etat compacté (non accessible)

ou relaxé (accessible) des zones « promoteur » du nucléosome
(p53, Rb, PTEN ...)

Les traitements

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs, mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

- Phase clinique (> 10^9 cellules)

- Progression

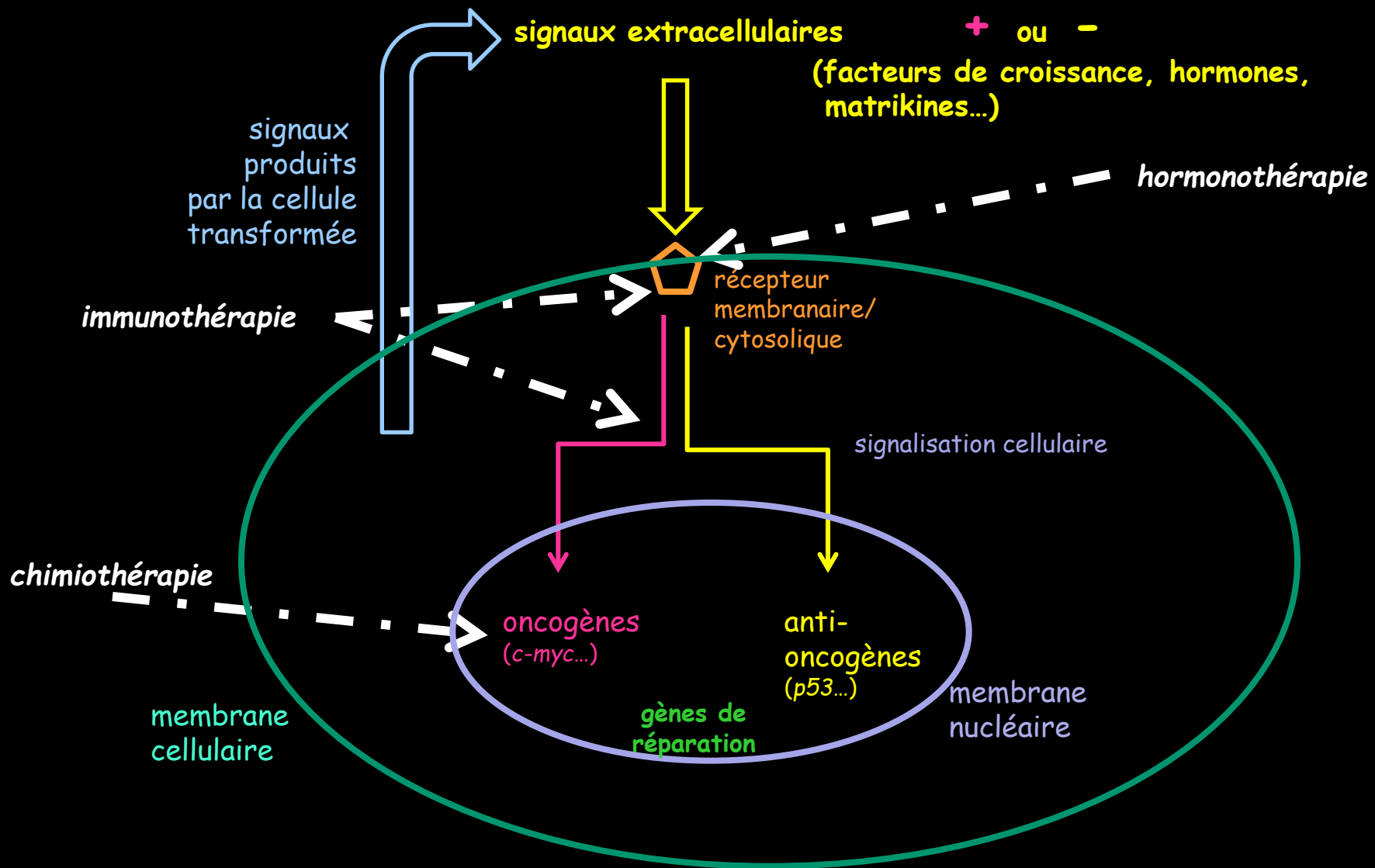
Croissance tumeur primitive (cancer in situ)

Angiogenèse

Invasion

Métastases

Cibles thérapeutiques



Les traitements

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs, mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

- Phase clinique (> 10⁹ cellules)

- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer in situ): chirurgie

Angiogenèse

Invasion

Métastases

Les traitements

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs, mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

- Phase clinique (> 10^9 cellules)

- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer in situ)

Angiogenèse : inhibiteurs enzymatiques, immunothérapie

Invasion

Métastases

Les traitements

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs, mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

- Phase clinique (> 10⁹ cellules)

- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer in situ)

Angiogenèse

Invasion : inhibiteurs enzymatiques, immunothérapie ...

Métastases

Les traitements

- Phase infraclinique

- Initiation : transformation cellulaire

Facteurs carcinogènes initiateurs, mutagènes

- Promotion : divisions cellulaires => descendance anormale

- Phase clinique (> 10⁹ cellules)

- Progression

Croissance tumeur primitive (cancer in situ)

Angiogenèse

Invasion

Métastases : traitement de la tumeur primitive



et merci

pour votre patiente attention ...