

ACQUISITION PHÉNOTYPIQUE

1	perte de ses phénotypes de type cellulaire différencié ⇒ dédifférenciation
2	augmentation de taille ⇒ croissance indéfinie
3	noyau volumineux par rapport au cytoplasme contenant une chromatine irrégulièrement répartie
4	modifications chromosomiques : translocations, ...
5	modifications épigénétiques, c'est-à-dire portant sur les groupements chimiques régulant l'expression des gènes (méthylations des cytosines et des histones, acétylations, phosphorylations ...)
6	prolifération rapide et anarchique, dérégulation du cycle cellulaire : se multiplie très rapidement mais ses mitoses présentent des anomalies de forme
7	<p style="text-align: center;">angiogenèse / néovascularisation : nouveaux vaisseaux sanguins péri-tumeur</p> <p>Sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir de plus de 0,1 mm (devenir visible à l'oeil nu !) car les cellules cancéreuses ont besoin de plus de nutriments organiques comme le glucose et de dioxygène pour se multiplier que des cellules saines. En réponse à leurs besoins accrus, elles produisent des signaux moléculaires provoquant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (appelée angiogenèse ou néovascularisation) : cela permet à la tumeur de poursuivre sa croissance. Certaines cellules peuvent alors se détacher de la tumeur, envahir les tissus voisins, atteindre les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, ce qui leur permet de coloniser un nouvel organe où elle formeront ce qu'on nomme une métastase.</p>
8	<p style="text-align: center;">immortalité : durée de vie illimitée</p> <p>Une cellule normale, vieillit et meurt, après un certain nombre de divisions ou en réponse à des signaux internes divers : c'est l'apoptose ou mort cellulaire programmée au cours de laquelle la cellule se fragmente. Parmi les signaux inducteurs d'apoptose, on trouve les mutations non réparées.</p> <p>Grâce à la mitose, les cellules qui meurent par apoptose, sont remplacées au fur et à mesure par de nouvelles cellules de structure et de fonction identiques (reproduction conforme). Chez l'adulte, cet équilibre maintient un nombre de cellules à peu près constant : c'est l'intégrité du tissu maintenue par le nombre (homéostasie tissulaire).</p> <p>ainsi, quand une cellule normale est « programmée » pour se diviser un nombre limité de fois, soit entre 50 et 70 fois (limite de Hayflick, 1965 : il avait observé que des cellules en division dans une culture cellulaire ne se divisaient que 50 fois avant de mourir) : la tumeur s'affranchit de cette limite</p>
9	<p style="text-align: center;">apoptose inhibée et capacité mitotique augmentée</p> <p>Comment les cellules cancéreuses font-elles pour dépasser la limite de Hayflick ? L'enzyme "télomérase" dont le rôle est de reconstituer les télomères. Et c'est fort heureux car par exemple pour les gamètes (les cellules sexuelles), ça évite de passer à notre descendance des chromosomes déjà vieillit. En principe, la télomérase est réservée à ces cas très particuliers. Les cellules cancéreuses arrivent notamment à exprimer (illégalement !) la télomérase ce qui leur permet de s'affranchir de la limite de Hayflick. : https://sciencetonante.wordpress.com/2014/02/17/montre-moi-tes-telomeres-et-je-te-dirai-combien-de-temps-tu-vivras/</p>
10	<p>devenir variable : À la différence des cellules normales pour lesquelles les mitoses permettent de renouveler les cellules qui ont subi une apoptose, les cellules mutantes peuvent avoir des destinées diverses. Généralement, soit la mutation (M1) est réparée (R) soit la cellule est immédiatement détruite par apoptose et n'entame pas le cycle cellulaire qui suit sa mutation (M2). Parfois elle survit (M3), et donne naissance à un clone cellulaire qui se comporte comme les cellules normales. Si, à la suite d'une mutation (M4), une cellule perd ses capacités d'apoptose, elle devient immortelle et donne naissance à un clone cellulaire qui se multiplie rapidement et indéfiniment. Au fil des cycles cellulaires, ces cellules accumulent de nouvelles mutations (M5, M6... voir ci-dessous) et deviennent des cellules cancéreuses, on parle alors de tumeur maligne. Certaines de ces cellules peuvent alors se détacher de la tumeur, coloniser un nouvel organe et donner naissance à des métastases.</p>
11	<p>avantage sélectif évolutif : une mutation peut atteindre et modifier la structure d'un gène spécifiant un facteur qui règle le contrôle de la multiplication cellulaire. La cellule mutante peut alors acquérir un avantage sélectif qui lui permettra de se multiplier davantage que les autres et de donner naissance à un premier clone de cellules anormales (lésion précancéreuse) où la probabilité qu'une 2^e mutation apparaisse et soit sélectionnée augmente. Dans ce cas, une 2^e population sera générée, plus anormale que la 1^{ère} et ainsi de suite. Une cellule cancéreuse résulte d'un processus clonal multi-étapes, ces étapes étant des mutations génétiques.</p>
12	<p>perte du dialogue moléculaire intercellulaire maintenant l'homéostasie tissulaire : les cellules cancéreuses aux propriétés nouvelles fonctionnent de manière autonome en étant plus sélectionnées que les non-cancéreuses, créant une anarchie de fonctionnement, un affranchissement vis-à-vis d'une intégrité nécessaire à la survie de l'organisme</p>

C/ un phénotype mutant moléculaire : une maladie génomique

3 catégories de gènes sont impliquées dans le développement des cancers

1/ les oncogènes (ou proto-oncogènes)

oncogène vient du grec *ogkos* (gros) et *genes* (origine, engendrer).

Certains gènes impliqués dans la division cellulaire ont pour fonction d'accélérer le rythme des mitoses. Il suffit qu'un des 2 allèles (mutation dominante) de ces gènes soit modifié pour que le gène devienne hyperactif et augmente la proportion de divisions cellulaires (mitoses). Ces gènes sont appelés « oncogènes », à rôle majeur dans la croissance de tumeurs.

2/ les gènes « suppresseurs de tumeurs » ou anti-oncogènes

En temps normal, les gènes « suppresseurs de tumeurs » diminuent le rythme des mitoses. S'ils subissent des mutations au niveau des 2 allèles (mutation récessive), ils peuvent perdre leur efficacité. Cela mène alors à la multiplication incontrôlée des cellules.

exemple : p53, la gardienne du génome est mutée dans 1 cas / 2 de cancer

Une copie supplémentaire du gène p53 est introduite par transgénèse dans le génome d'un lot de souris. On teste ensuite la sensibilité de ces souris super p53 à une substance connue pour être cancérogène.

constat : Souris Superp53 à survie x 6 par rapport aux témoins !

Lors du cycle cellulaire, il existe des points de contrôle qui ne sont franchis que si la cellule n'a pas subi d'altération de son matériel génétique. Si le point de contrôle n'est pas franchi, des mécanismes de réparation se déclenchent. Lorsque la réparation est réussie, le cycle cellulaire se poursuit, dans le cas contraire, la cellule subit une apoptose. La protéine p53 intervient au point de contrôle situé entre les phases G1 et S de sorte que seul de l'ADN normal peut être répliqué.

La protéine p53 (393 AA) est codée par le gène porté par le chromosome 17. C'est un facteur de transcription capable de se fixer sur l'ADN lésé puis de provoquer la transcription de gènes qui codent des molécules permettant la réparation de l'ADN lésé. En cas d'échec, p53 provoque une apoptose. 393 triplets dont la plupart peuvent muter (> 1300 mutations connues dont 112 en position 248), impliquées dans plus de 50% des cancers humains, affectant des points chauds situés dans une zone qui altère le domaine liant la protéine p53 à l'ADN, ce qui entraîne son inactivation. L'équilibre de l'expression des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs est alors rompu et la cellule peut franchir le point de contrôle G1/S et poursuivre son cycle cellulaire, quelles que soient les altérations de son information génétique. C'est cet avantage sélectif qui lui permet d'accumuler des mutations pouvant la conduire à devenir une cellule cancéreuse.

Les éléphants ont moins de cancers que les humains car on ont 20 copies du gène p53 contre 1.

3/ les gènes de réparation de l'ADN

Ceux-ci permettent la détection et la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. S'ils subissent une mutation entraînant leur inactivation, ils ne jouent plus leur rôle de gardien du génome ce qui entraînera une plus grande probabilité d'activer des oncogènes ou d'inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs.

Dans une cellule tumorale, où la prolifération cellulaire est incontrôlée, il y a donc des mutations entraînant :

- l'activation des oncogènes

- l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes de réparation (ex : p53 muté dans 1 cancer / 2)

C'est le déséquilibre de la balance d'expression des 2 dans le sens oncogénique (générateurs de tumeurs) qui est responsable de la maladie.

Le phénotype des cellules cancéreuses est tel qu'elles n'obéissent plus aux règles de vie en société des cellules : elles s'affranchissent de ce mode, immortelles et à prolifération anarchique

remarque : chaque cancer est différent et chaque cellule cancéreuse a ses propres anomalies supplémentaires acquises en plus de celles héritées par mitose

4/ sélection naturelle et cancer

La sélection naturelle (vue l'an dernier) peut agir au sein d'une population cellulaire : au début d'un cancer, dans le tissu concerné, 2 types de cellules différant génétiquement sont en présence : cette différence se traduit par une différence de phénotype dans la capacité mitotique : les cellules cancéreuses se divisent anarchiquement, stimulant la croissance de vaisseaux sanguins : elles envahissent l'organe touché au détriment des cellules non cancéreuses : elles sont donc sélectionnées positivement et les non cancéreuses négativement

En changeant les caractéristiques de l'environnement (chimiothérapie, radiothérapie), celui-ci devient défavorable aux cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines : la sélection naturelle joue alors en sens inverse.

limite : mais la sélection des cellules tumorales résistantes aux nouvelles conditions de l'environnement peut conduire à une récurrence de la prolifération cancéreuse.

QUELLE SONT LES ORIGINES DE CES PHÉNOTYPES MUTANTS ?

II/ LE CANCER, UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE A COMPOSANTE ENVIRONNEMENTALE

A/ Environnement et cancers

1/ Le rôle de l'environnement chimique (exemple : cancer du poumon)

<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/historique-composition.asp>

- Le tabagisme est principal facteur de risque du cancer du poumon: le risque pour le fumeur x 10 à 15 fois par rapport à un non fumeur.
- Plusieurs autres facteurs sont reconnus comme facteurs de risques environnementaux de cancer du poumon : tabagisme passif, exposition à l'amiante, aux rayons X et gamma, au radon, à des gaz d'échappement des moteurs Diesel, exposition à différentes substances : silice cristalline, cadmium, chrome hexavalent, composés du nickel, arsenic, béryllium et benzo(a)pyrène.
- D'autres facteurs de risques environnementaux sont toujours débattus : exposition aux fibres minérales artificielles, à la pollution atmosphérique, à diverses particules fines, à des pesticides et des métiers de la viande.
- Une exposition en milieu professionnel serait impliquée dans 15 à 30% des cancers du poumon. Il existe plusieurs tableaux de maladie professionnelle concernant le cancer du poumon.
- Une étude récente menée par le CIRC a mis en évidence une diminution du risque de cancer du poumon chez les personnes ayant des niveaux élevés de vitamine B6 et de méthionine, mais le lien de causalité reste à démontrer.
- Une étude de l'(EPIC recherche les liens entre la pollution de l'air ou la fumée de tabac ambiante et l'apparition de certains cancers, dont le cancer du poumon. Nichée dans la cohorte EPIC, une étude cas-témoins, dénommée GenAir, a pour but principal d'étudier la relation entre la pollution de l'air ou la fumée de tabac ambiante et de cas de cancer de la vessie, des poumons, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx ou de la leucémie, et la mortalité de maladies respiratoires (BPCO). En octobre 2013, après avoir examiné soigneusement les dernières données de la littérature scientifique disponibles, les principaux experts mondiaux réunis par la section des Monographies du CIRC, viennent de conclure à l'existence de preuves suffisantes que l'exposition à la pollution de l'air extérieur provoque le cancer du poumon (groupe 1). Cette évaluation a montré un risque accru de cancer du poumon avec des niveaux croissants d'exposition aux particules et la pollution de l'air. Bien que la composition de la pollution de l'air et les niveaux d'exposition peuvent varier considérablement entre les lieux, les conclusions du Groupe de travail du CIRC s'appliquent à toutes les régions du monde.

2/ Le rôle de l'environnement physique

Les mélanocytes sont des cellules de la base de l'épiderme qui fabriquent de la mélanine responsable de la pigmentation de la peau. Lorsqu'ils se multiplient et se regroupent, ils peuvent former un grain de beauté qui est bénin ou un mélanome qui est une tumeur maligne. Un mélanome représente une minorité des cancers de la peau, mais c'est le plus grave d'entre eux. Dans 80 % des cas, il se manifeste par l'apparition d'une tache pigmentée sur la peau et, dans 20 % des cas, par la modification de couleur et de forme d'un grain de beauté préexistant.

Développement d'un mélanome

Un mélanome se développe d'abord en surface (A). Avec le temps, et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur progresse en profondeur à travers le derme et l'hypoderme (B). Il peut alors disséminer des cellules malignes par voie sanguine (C) et donner naissance à des métastases qui représentent un grave danger.

Pénétration des rayons UV dans la peau

L'exposition au rayonnement ultraviolet (UV) (lien externe) est le principal risque environnemental des cancers de la peau. Les UV sont d'origine solaire ou artificielle (cabines de bronzage). Ils sont invisibles à l'œil humain et ne procurent aucune sensation de chaleur, on y est donc exposé sans s'en rendre compte. Selon la latitude, la saison, l'heure et la couverture nuageuse le rayonnement UV est composé à 95 à 99% d'UVA (longueur d'onde 315 à 400 nm) qui pénètrent profondément dans la peau en accélérant son vieillissement et de 1 à 5 % d'UVB (280 à 315 nm) qui stimulent la production de mélanine (bronzage) ou provoquent des coups de soleil.

exemple : le mélanome

Les signes d'apparition d'un mélanome : les critères ABCDE

A comme **Asymétrie**. Forme ni ronde ni ovale et reliefs inégalement répartis.

B comme **Bords irréguliers**. Bords déchiquetés et mal délimités.

C comme **Couleur non homogène**. Présence désordonnée de plusieurs couleurs.

D comme **Diamètre - Diamètre en augmentation**. Diamètre supérieur à 6 mm.

E comme **Evolution**. Changement rapide de taille, de forme, de couleur ou d'épaisseur.

Les mélanocytes sont des cellules de la base de l'épiderme qui fabriquent de la mélanine responsable de la pigmentation de la peau. Lorsqu'ils se multiplient et se regroupent, ils peuvent former un grain de beauté qui est bénin ou un mélanome qui est une tumeur maligne. Un mélanome représente une minorité des cancers de la peau, mais c'est le plus grave d'entre eux. Dans 80 % des cas, il se manifeste par l'apparition d'une tache pigmentée sur la peau et, dans 20 % des cas, par la modification de couleur et de forme d'un grain de beauté préexistant.

Développement d'un mélanome

Un mélanome se développe d'abord en surface (A). Avec le temps, et si aucun traitement n'est effectué, la tumeur progresse en profondeur à travers le derme et l'hypoderme (B). Il peut alors disséminer des cellules malignes par voie sanguine (C) et donner naissance à des métastases qui représentent un grave danger.

Pénétration des rayons UV dans la peau

L'exposition au rayonnement ultraviolet (UV) (lien externe) est le principal risque environnemental des cancers de la peau. Les UV sont d'origine solaire ou artificielle (cabines de bronzage). Ils sont invisibles à l'œil humain et ne procurent aucune sensation de chaleur, on y est donc exposé sans s'en rendre compte. Selon la latitude, la saison, l'heure et la couverture nuageuse le rayonnement UV est composé à 95 à 99% d'UVA (longueur d'onde 315 à 400 nm) qui pénètrent profondément dans la peau en accélérant son vieillissement et de 1 à 5 % d'UVB (280 à 315 nm) qui stimulent la production de mélanine (bronzage) ou provoquent des coups de soleil.

3/ Le rôle de l'environnement biologique microbien (agents infectieux)

a/ le cancer du col de l'utérus : IST & cancer

Le cancer du col utérin est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium du col de l'utérus.

Il existe 2 vaccins concurrents :

- l'un est divalent dirigé contre les sérotypes 16 et 18 responsables de nombreux cancers
 - l'autre est tétravalent, dirigé contre les sérotypes 6,11, 16 et 18, il agit aussi contre les HPV responsables de pathologies bénignes.
- ⇒ aucun vaccin ne protège contre tous les cancer du col. Les vaccins doivent donc être considérés comme permettant de réduire le risque de développement d'un cancer du col et non comme un vaccin anti-cancer du col.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus : une arme efficace

Le dépistage reste indispensable du fait de la protection partielle de la vaccination anti-HPV. Il repose sur un frottis cervico-utérin pratiqué tous les trois ans chez les femmes de 25 à 65 ans (après deux premiers frottis normaux pratiqué à un an d'intervalle). À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes, qu'elles soient ou non vaccinées, doivent bénéficier du dépistage par frottis.

Incidence du cancer du col de l'utérus en France (estimation 1985-2005 et projection 2010)

La diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus est liée au développement du dépistage individuel. De plus c'est est un cancer de très bon pronostic lorsqu'il est détecté et traité à un stade précoce car taux de survie relative à 5 ans de 91,5 %. D'où la nécessité d'une détection précoce.

Le cancer du col utérin est un cancer qui se développe à partir de l'épithélium du col de l'utérus.

Le papillomavirus humain ou HPV est impliqué dans le cancer du col de l'utérus (MET)

Un virus est une particule microscopique infectieuse formée d'une coque protéique (ou capsid) parfois entourée d'une enveloppe de protéines. Il contient un acide nucléique (ADN ou ARN) et ne peut se multiplier qu'en pénétrant dans une cellule hôte puis en utilisant sa machinerie cellulaire. C'est un parasite intracellulaire obligatoire.

Une infection sexuellement transmissible (IST)

Il existe 140 génotypes connus de papillomavirus à transmission par voie cutanée (par contact avec la peau). Si la plupart ne provoquent que de simples verrues, plusieurs types affectent les organes génitaux. On distingue alors les HPV bas risque, qui n'entraînent que des tumeurs bénignes, comme les types 6 et 11 qui sont liés à environ 90 % des verrues génitales et les HPV haut risque qui sont impliqués dans plus de 90 % des tumeurs malignes du col de l'utérus. C'est le cas du type 16 qui est le plus fréquemment rencontré et du type 18 le plus virulent.

Au cours de leur vie, environ 80% des femmes rencontrent un HPV qui se transmet dès le début de la vie sexuelle. La plupart des infections ont lieu avant l'âge de 25 ans (1, 2A), souvent à l'occasion des premiers rapports sexuels (même de simples jeux sexuels). Dans les semaines qui suivent l'infection le virus se réplique (2B). Les personnes infectées sont contagieuses mais elles ne le savent pas car, le plus souvent, l'infection génitale ne génère aucun symptôme. Dans 90 % des cas le système immunitaire élimine le virus en un à deux ans et la guérison est spontanée (2B). Si le système immunitaire n'élimine pas le virus, l'infection persiste et peut évoluer en cancer du col utérin (1, 2) qui met en moyenne une quinzaine d'années à se développer (1 : décalage entre les 2 courbes).

Cependant, une infection virale chronique par un HPV, si elle est nécessaire, n'est pas suffisante au développement du cancer. Des cofacteurs endogènes et exogènes sont également impliqués : conditions socio-économiques défavorables, multiplicité des partenaires occasionnels, tabac, imprégnation hormonale, infections par d'autres agents viraux, etc.

Mode d'action des HPV conduisant au cancer du col de l'utérus

L'ADN viral (circulaire) des HPV s'intègre dans le génome de la cellule hôte qui reproduit alors les virus dont les protéines interfèrent avec les protéines de régulation du cycle cellulaire. Par exemple, la protéine E6 (151 acides aminés) des HPV 16 et 18 se lie à la protéine p53. Cela entraîne d'abord l'inactivation puis la destruction de la protéine p53 et participe à la dérégulation du cycle cellulaire ainsi qu'à la transformation tumorale. Il n'y a donc pas ici de mutation p53. Ce mécanisme de cancérisation n'est pas le seul à intervenir. Par exemple, une autre protéine virale (E7) inactive une autre protéine participant à la régulation du cycle cellulaire pRb.

Les limites du préservatif

Le préservatif est une protection mécanique des muqueuses contre de nombreuses IST. Mais les HPV peuvent se transmettre par simple contact au niveau des parties génitales. Le préservatif ne constitue donc pas une protection totalement efficace contre ces virus.

Frottis cervico-vaginal (OM)

La cancérisation par HPV mettant environ 15 ans à se produire, cela laisse une fenêtre d'action importante pour détecter précocement les lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Le frottis cervico-vaginal est un examen de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus ou du vagin. Il permet de déceler la modification des cellules avant que celles-ci ne deviennent cancéreuses, permettant d'y opposer un traitement préventif. Quelques cellules sont prélevées puis observées au microscope. Par rapport aux cellules normales (A), les cellules pré-cancéreuses (B) se distinguent par leur forme arrondie et leur noyau anormalement développé.

Le vaccin

Une vaccination est uniquement préventive et doit intervenir avant tout contact avec l'agent infectieux. La population ciblée par la vaccination se compose :

- des jeunes filles de 14 ans avant l'exposition au risque d'infection HPV
- des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

b/ le virus de l'hépatite B et le cancer du foie

<http://www.rtl.fr/actualites/info/sante/article/un-cancer-sur-six-est-d-origine-infectieuse-7748469876>

B/ Génome et cancers

La plupart des cancers résultent environ d'une dizaine de mutations somatiques acquises donc non héréditaires donc le cancer du sein dans la plupart des familles par exemple n'est pas héréditaire mais il existe des familles où sont transmis des allèles de prédisposition d'un gène qui augmentent la probabilité d'apparition (allèles des gènes BRCA1, BRAC2, ...) : dans ce cas là, il y a prédisposition à la maladie.

1/ prédisposition allélique génétique héréditaire aux cancers

a/ les formes familiales de cancers fréquents :

- cancer du poumon ou du sein (BRCA1 & 2)

épidémiologique menée au Texas de 1995 à 2003 sur deux groupes de personnes n'ayant jamais fumé : 316 personnes ayant développé un cancer pulmonaire et 318 sujets n'ayant pas développé de cancer. Les cas de cancer parmi leurs parents proches (ascendants, fratrie, enfants) ont été relevés pendant toute la période de suivi. On évalue alors le risque statistique de développer un cancer si un parent proche est atteint. La plupart des cancers sont sporadiques et font suite à des mutations somatiques apparues de façon fortuite, uniquement au niveau de la tumeur. Cependant, on observe parfois un contexte familial (parents, enfants, frères et sœurs eux aussi touchés). Cela suggère (des) mutation(s) germinale(s) transmissible(s) d'une génération à l'autre. Toutefois, une hérédité stricte est rare. Le plus souvent il s'agit d'une prédisposition génétique (non évaluable par la généalogie) qui augmente simplement la sensibilité aux facteurs de l'environnement, la cancérisation résultant alors de l'acquisition de mutations supplémentaires successives dans un tissu particulier. Il en résulte que **cette prédisposition rend plus probable le développement de la maladie, sans pour autant le rendre certain**. Inversement une personne ne présentant aucun facteur de risque peut aussi développer un cancer.

Les cancers d'origine héréditaire sont majoritairement des cancers du sein, de l'ovaire, du côlon ou de la prostate. Une origine héréditaire est suspectée lorsqu'un même type de tumeur est retrouvé chez plusieurs membres proches de la famille (fratrie, ascendance et descendance directe, parents germains), souvent à un âge précoce (40-50 ans).

- cancer du sein et/ou de l'ovaire : 5 à 10 % de ces tumeurs seraient liées à une prédisposition génétique. **BRCA1 et BRCA2** sont les 2 gènes (des suppresseurs de tumeurs) le plus souvent impliqués. Lorsqu'ils sont mutés, le risque de cancer du sein est de 50 à 80 %, contre 10 % dans la population générale. Celui du cancer de l'ovaire est de 15 à 40 %, contre 1,4 % dans le reste de la population.

- cancer colorectal : environ 3 % des tumeurs du côlon et du rectum seraient liées à une prédisposition génétique. On parle de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ou syndrome de Lynch, les gènes impliqués étant des gènes de la famille MMR (MSH2, MLH1, MSH6). Les personnes présentant une mutation de l'un de ces gènes ont un risque de cancer colorectal de 40 à 70 % avant l'âge de 70 ans. Ces mutations augmentent également le risque des tumeurs de l'endomètre (près de 30 %) et, dans une moindre proportion, celui d'autres cancers (estomac, intestin grêle, voies biliaires et urinaires, ovaires).

cancer de la prostate : 10 % des cancers prostatiques surviennent dans un contexte familial à grande hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que les gènes responsables sont multiples et encore assez mal connus.

mélanome : une prédisposition familiale est impliquée dans 10 % des cas, les gènes qui ont été identifiés sont les gènes P16 et CDK4.

b/ formes familiales de cancers rares

le **rétinoblastome** a été la 1^{ère} des tumeurs identifiée comme telle, cancer rétinien de fréquence 1/20 000, avant l'âge de 5 ans, du à transmission récessive d'un allèle muté du gène RB1.

c/ les maladies héréditaires à risque d'évolution cancéreuse

La maladie transmise n'est pas tumorale mais un état précancéreux ou une maladie qui peut dégénérer vers un cancer.

2 ex : La polypose colique familiale est une maladie héréditaire (mutation du gène APC activant l'anaphase) responsable de la prolifération de polypes dans les intestins, des excroissances sans gravité pouvant évoluer vers un cancer si non retirés par chirurgie endoscopique.

L'**ataxie télangiectasie** est une maladie héréditaire qui cause des troubles d'équilibre et de coordination des mouvements, liée à une mutation du gène ATM, associée à un risque accru de cancers (leucémies, cancers du cerveau...).

Des syndromes héréditaires évoluent aussi vers des pathologies tumorales, comme la trisomie 21, qui peut être associée à des leucémies, ou la **maladie de Von Hippel-Lindau**, touchant l'œil et le cerveau et qui peut conduire secondairement à un cancer du rein.

2/ la transmission des propriétés des cellules cancéreuses

à l'échelle cellulaire : les propriétés d'une cellule cancéreuse initiale sont héréditaires : elles possèdent un génome différent qu'elles transmettent aux cellules filles par mitose qui en dérivent qui le transmettent à leur tour : toutes ces cellules mutantes forment un ensemble cellulaire multimuté mais en se développant, les cellules de la tumeur mutent encore après : donc un clone aux cellules différentes quand même ! Comme cette cellule initiale provient toujours d'une cellule non cancéreuse préexistante, le passage de l'un à l'autre résulte de nombreuses mutations (une dizaine environ sur plusieurs années à dizaine(s) d'années) appelées somatiques donc on l'a vu non transmissible aux individus de la descendance

BILAN

Notre génome a été sélectionné il y a des Ma en lien avec un contexte environnemental bien différent de celui dans lequel nous vivons aujourd'hui en 2018. Maladies multifactorielles longtemps considérées comme génétiques, on comprend aujourd'hui que les facteurs environnementaux jouent un rôle clef dans le déclenchement des cancers : elles sont polyfactorielles, génético-environnementales. Des modifications accidentelles (mutations) du génome touchant des catégories de gènes bien particulières dans des cellules somatiques peuvent se transmettre à leurs descendantes si le système de réparation et de surveillance du cycle cellulaire puis immunitaire ne les a pas éliminées : elles sont à l'origine de la formation d'un ensemble (milliers de cellules) porteur de ce génome modifié, qui d'ailleurs entre elles sont différentes car elles développent leurs propres aberrations devant la dérégulation de leur fonctionnement : c'est le commencement d'un processus de cancérisation qui est une maladie génétique (génomique) acquise.

UN TAUX D'INCIDENCE QUI BAISSÉ OU QUI TEND À SE STABILISER

entre 2010 et 2018



**Ralentissement de la progression :
+ 0,7 % par an entre 2010 et 2018**

Évolution liée à l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon et dans une moindre mesure à celle du cancer du sein^[1]



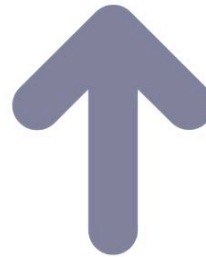
**Baisse de 1,4 % par an
entre 2010 et 2018**

Évolution liée à la baisse de l'incidence du cancer de la prostate^[1]

Entre 2010 et 2018, la proportion (TSM : taux standardisé monde) d'hommes qui développent un cancer a diminué ; celle des femmes a légèrement augmenté

382 000 NOUVEAUX CAS DE CANCERS

estimés en 2018 en France métropolitaine



**177 400
nouveaux cas**

Le cancer du sein reste de loin le plus fréquent devant les cancers colorectaux et du poumon^[1]

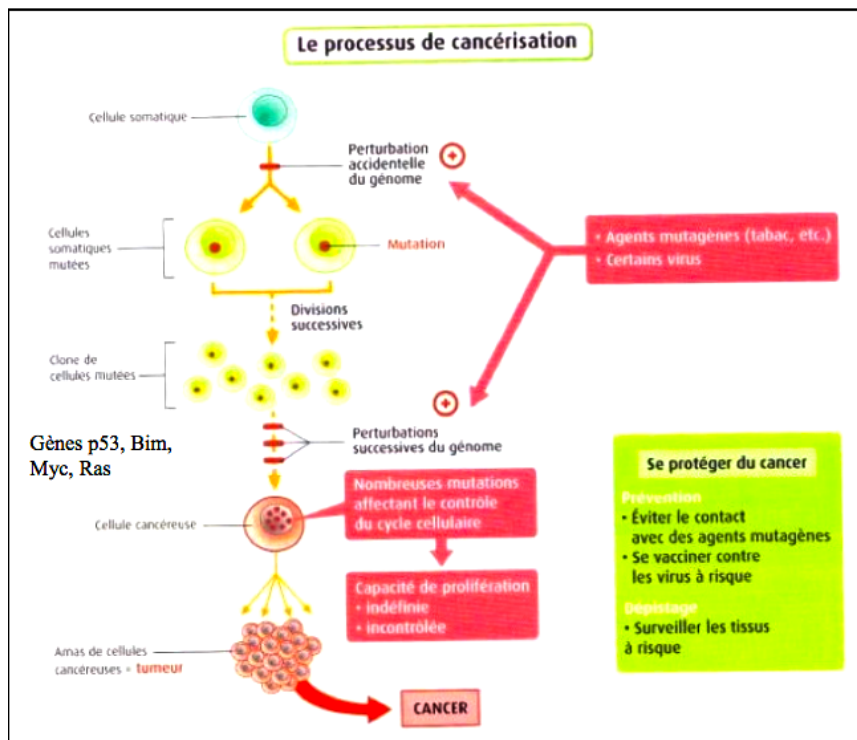
TSM : 274,0 pour 100 000
Âge médian au diagnostic : 67 ans

**204 600
nouveaux cas**

Majoritairement représentés par les cancers de la prostate, du poumon et colorectaux^[1]

TSM : 330,2 pour 100 000
Âge médian au diagnostic : 68 ans

Les cancers de la peau, autres que les mélanomes, sont exclus. Seules les tumeurs invasives sont considérées.



ÉCHELLE DU VIVANT	QUOI ?
MOLÉCULAIRE	des modifications somatiques du génome surviennent par mutations spontanées fortuites, sporadiques ou favorisées par une exposition répétée à un agent de l'environnement (agent mutagène)
CELLULAIRE	une cellule cancéreuse a 4 caractéristiques principales : - 1/ une immortalité car elle ne répond plus ni aux systèmes de réparation de l'ADN ni aux signaux de mort programmée (apoptose) du fait de mutations affectant des gènes à action régulatrice dans le cycle cellulaire, ce qui engendre trop de mitoses - 2/ une transformation car elle perd sa fonction initiale (dédiﬀérenciation = perte de spécificité de fonction de la cellule) à la suite d'une accumulation de mutations qui ne sont plus réparées (du fait de l'inactivité de certains gènes régulateurs du cycle (anti-oncogènes ou oncogènes, c'est-à-dire dont les mutations sont pro-cancer ou suppresseurs de tumeur comme p53, gardienne du génome muté dans 1 cancer/2) - 3/ une capacité proliférative augmentée car le fonctionnement des gènes qui stimulent la multiplication cellulaire (proto-oncogènes mutés ou oncogènes) l'emporte sur celui des gènes qui inhibent cette prolifération (gènes suppresseurs de tumeurs) : les mitoses sont rapides et les cellules tumorales, plus irriguées, ont un métabolisme supérieur aux cellules non cancéreuses et sélectionnées positivement en terme de sélection naturelle au sein du tissu atteint
MACROSOPIQUE	formation d'une tumeur maligne, aux contours mal définis, rapidement vascularisée qui, en se développant, bloque le fonctionnement de l'organe touché et essaime dans d'autres organes en y formant de nouvelles tumeurs ou métastases

part génétique : des gènes de prédisposition affectant les cellules germinales (donc en fin de compte les gamètes : spermatozoïdes et ovocytes) augmentent la sensibilité aux agents de l'environnement : ils rendent plus probable le développement de la maladie, sans pour autant le rendre certain.

exemple : certains allèles parentaux des gènes BRCA 1 et 2 augmentent la fréquence de survenue des cancers du sein estimation : 5 à 10% de l'ensemble des cancers surviennent dans le cadre d'une prédisposition héréditaire. Mais une personne ne présentant aucun facteur de risque génétique peut aussi développer un cancer.

part environnementale : les agents mutagènes, agissant sur les protooncogènes (gènes pouvant devenir pro-cancer) et les gènes suppresseurs de tumeurs (gènes à action anti-cancers comme p53, muté dans 1 cancer / 2) régulant le cycle cellulaire (G1S/G2M) peuvent être :

TYPES D'AGENT	QUI ?
chimiques	pesticides, solvants, fumée du tabac, alcool, alimentation...
biologiques	virus ou bactéries infectieux : l'agent ne provoque pas directement de mutation mais inactive l'effet de gènes suppresseurs de tumeurs
physiques	rayons UV, rayons ionisants, particules de fibres d'amiante,... : cela peut saturer les mécanismes de réparation d'ADN ou inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs et déclencher un processus de cancérisation

La connaissance de la nature et de l'action des causes perturbatrices du génome responsables des mutations géniques accumulées à l'origine d'un cancer permet d'envisager des mesures de protection environnementales comme l'évitement des agents mutagènes, la surveillance par un dépistage précoce (mammographies, frottis du col, analyse de selles, touchers rectaux et dosage de la PSA pour le dépistage du cancer de la prostate chez les hommes à risque, 1er cancer chez l'homme après 50 ans ...) ou, parfois, la vaccination (gardasil anti-souches HPV responsables de l'hépatite pouvant être précurseur d'un cancer du col utérin)

L'humain a considérablement modifié l'« environnement » dans lequel il vit aujourd'hui par rapport à ce qu'il était quand son ADN a été sélectionné. Ces modifications environnementales sont liées à de nouvelles habitudes et modes de vie dont certains sont facteurs de cancers. N'ayant été sélectionné sur cet environnement postérieur, notre génome n'est pas adapté à l'augmentation de la durée de vie moyenne, à l'obésité, au manque d'activité physique, au tabagisme. Cette discordance entre ce que nous sommes et ce pourquoi nous avons été sélectionnés se traduit par des pathologies dont les cancers font partie. Le risque de cancer est fortement influencé par ces changements, cette maladie étant le résultat probabiliste et non linéaire, de l'interaction entre notre terrain génétique et notamment les agressions que subit l'ADN de nos cellules en lien avec leur environnement de vie. Ils augmentent la probabilité d'accumuler ainsi des altérations génétiques dans nos cellules donc le risque que certaines touchent des oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs et des protéines en charge du contrôle et de la réparation de l'ADN (p53, ...)

LES THÉRAPIES ANTI-CANCERS

1/ <u>radiothérapies</u>	traitement local sélectif avec des radiations de destruction des cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, tout en épargnant les tissus sains périphériques
2/ <u>chimiothérapies</u>	usage de substances chimiques, traitements médicamenteux (<u>agents chimiothérapeutiques</u> cytostatiques et antinéoplasiques)
3/ <u>ablations chirurgicales des tumeurs par chirurgie</u>	
4/ <u>immunothérapies</u>	stimulation du SI pour qu'il détruise les cellules tumorales

le cancer n'est plus uniquement vu comme une maladie génétique, mais aussi du micro-environnement de la tumeur et du système immunitaire : les cellules tumorales prolifèrent au sein de l'organisme en échappant au SI. En comprenant comment elles y parviennent, les chercheurs peuvent aujourd'hui proposer de nouvelles solutions pour les contrecarrer

objectifs : si le SI ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme, il va falloir :

- 1/ induire une réponse en l'éduquant, en lui apprenant à la reconnaître comme dangereuse

- 2/ si la réponse est là, mais insuffisante, la stimuler, pour qu'elle soit à la hauteur

ex : injections d'IL2 et interféron IFN produits par génie génétique, sécrétés en cas d'infection virale, virus qu'on commence à injecter pour induire celui-ci.

Nous cherchons actuellement à traiter les cellules souches, faire des traitements individuels avec suivis réguliers des traitements à la carte et des analyses de contrôles de l'évolution génétique des tumeurs, une approche plus globale du patient et la recherche de réduction des effets secondaires pour améliorer le moral du patient

LIENS

www.ligue-cancer.net

<http://college-genetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/gencancer.html>

animation-bilan : <http://www.youtube.com/watch?v=ymhlsad4ufl>

Pour aller plus loin : Epigénétique et cancer, immunothérapie

<http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer>

<http://immunomodulation.fr/>

<http://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/essais-therapeutiques.pdf>

<http://dboudeau.fr/site/?p=1223>

<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>

<https://www.youtube.com/watch?v=cpRwXX32frM&feature=youtu.be>

https://www.youtube.com/watch?v=2ucETlil_2M

<https://www.youtube.com/watch?v=OZ8WwCYHB0s>

ARTICLES

http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actu-cancera-des-cellules-tumorales-circulantes-prometteuses-33238.php
<https://lejournal.cnrs.fr/articles/une-approche-darwinienne-du-cancer>

<https://prezi.com/P05wgqofyiy/edit/#20>

<https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Le-cancer-en-France-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>

les chiens dépisteurs

<https://www.youtube.com/watch?v=nC81G1dMWc0>

<https://www.youtube.com/watch?v=e9bSEAVP53Q>

Science étonnante

<https://www.youtube.com/watch?v=qxtqGhhomQE>

<https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>

<https://scienctonnante.wordpress.com/2014/02/17/montre-moi-tes-telomeres-et-je-te-dit-combien-de-temps-tu-vivras/>

https://www.youtube.com/watch?v=mrlq_xzy4HW

https://www.youtube.com/watch?v=2ucETlil_2M

https://www.sciencealert.com/scientists-successfully-turn-breast-cancer-cells-into-fat-to-stop-them-from-spreading?fbclid=IwAR3elSP2VwiUPMtXysuVl6tqPa_yBRd2mlymq6KOavbSrFRXfztSctmEik