

Université de Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire
Master 2 Toxicologie fondamentale et appliquée

Cours de:

Cancérologie et pathologies tumorales

Préparé par:

Dr Zouaghi Mohamed Fateh

2020 - 2021

Chapitre I : L'ONCOLOGIE

1. Base de l'oncogenèse :

Définition

L'oncologie, aussi appelée cancérologie ou carcinologie, est la spécialité médicale chargée de l'étude, du diagnostic et du traitement des cancers, conséquences d'une multiplication anarchique de certaines cellules du corps humain. Elle s'intéresse à tous les types de tumeurs cancéreuses, qu'elles soient solides ou non, localisées ou étendues.

But de l'oncologie

Le principal but de l'oncologie est de comprendre au mieux les causes possibles des cancers et leur processus de développement afin de pouvoir les prévenir et les guérir avec plus d'efficacité.

Diagnostic

Le dépistage des cancers peut concerner la population générale (dépistage de masse) ou bien une population cible qui présente des facteurs de risque.

La suspicion de cancer repose sur plusieurs éléments : la clinique (les symptômes), les examens biologiques (les prises de sang), les examens d'imagerie.

Marqueur tumoral

Imagerie médicale : radiographie, scanner, imagerie par résonance magnétique (IRM), etc.

La preuve du cancer ne peut être apportée (sauf rares exceptions) que par un prélèvement de la tumeur et son analyse au microscope par l'anatom-pathologiste.

L'anatomo-pathologie

C'est une spécialité indispensable pour l'étude des tissus cancéreux. Cette étude permet de comprendre l'histoire naturelle des cellules cancéreuses, le développement des tumeurs et de leurs métastases et de classer par nature les tissus cancéreux.

Nomenclature des tumeurs malignes ou cancers

De manière générale, on divise les néoplasies malignes en quatre grandes classes:

- Les carcinomes qui dérivent d'un tissu épithélial. Ce sont les tumeurs les plus fréquentes chez l'adulte.
- Les sarcomes qui dérivent d'un tissu conjonctif (os, muscle, tissu adipeux, etc.). Ce sont des tumeurs rares (moins de 10 % de toutes les tumeurs de l'adulte)
- Les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC)
- Les lymphomes, myélomes et leucémies qui dérivent des cellules sanguines à fonction immunitaire.⁵

Les aspects psychologiques

La crainte du cancer, d'une évolution fatale après une «longue et pénible maladie» est présente chez tous les malades à des niveaux variables selon les personnalités et selon l'état de la maladie.

L'information doit être loyale, adaptée et utile. Toutes les précautions doivent être également prises pour que le malade ait confiance dans la médecine et dans l'équipe soignante qui s'occupe de lui.

Il ne faut certainement pas brusquer l'information.

Il faut éviter de décourager le malade en donnant des informations trop dures à entendre et sans ouverture vers une évolution «favorable» à un titre ou à un autre (au maximum la guérison sans séquelles, au minimum des traitements symptomatiques efficaces).

La gravité des craintes, la fragilité de certaines personnalités, fait qu'il peut être nécessaire de faire appel à un médecin de formation psychiatrique ou à un psychologue, de préférence entraînés à ce contexte clinique particulier.

En pratique, et quelque soit l'importance du temps consacré aux problèmes techniques, il faut laisser un temps libre pour la relation médecin-malade, assez long pour que le malade puisse s'exprimer et pour qu'un climat de confiance puisse s'établir.

Le contexte familial et socio-économique

La maladie, par sa gravité potentielle, déstabilise non seulement le malade, mais également ses proches (nouvelle répartition des rôles dans la famille, anxiété). Et les relations professionnelles sont plus ou moins interrompues. Des problèmes économiques peuvent survenir, sources d'inquiétude pour tous.

Si la famille est souvent un soutien, elle peut aussi être effondrée et être un poids pour le malade. Il est impossible de traiter un cancer en ignorant ces problèmes.

L'assistante sociale a un rôle capital dans l'estimation de la situation socio économique du malade. Son intervention a un intérêt pratique (permettre au malade de faire valoir ses droits) et psychologique (il se sent soutenu).

Stadification

Le cancérologue établit pour chaque maladie cancéreuse une stadification correspondant à l'avancée de la maladie. Les stades désignent différentes gravités de la maladie cancéreuse selon différents critères variables selon la nature du tissu cancéreux. Pour chaque type de cancer, il existe une, voire plusieurs stadifications. Généralement un rapprochement entre elles est recherché au niveau international:

- Stade de l'OMS
- Stade établi par les sociétés savantes

Cette stadification s'effectue la plupart du temps selon la classification TNM.

Le TNM

Le TNM est un système de classement reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique. Il a été établi pour permettre des comparaisons en particulier internationales.

Il était initialement exclusivement clinique afin d'être applicable par toutes les équipes (classement simple à faire, peu coûteux).

Son succès, les progrès de la cancérologie, le désir de faire des comparaisons plus fines, ont fait introduire dans le classement certaines données de l'imagerie et les constatations anatomopathologiques.

Le **T** va de 1 à 3 ou 4 selon l'extension locale révélée par le bilan clinikoradiologique. Le **T** va de 1 à 3 ou 4 et tient compte de l'extension tumorale constatée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Le **N** va de N0 à N3 selon la taille et le siège des adénopathies. N- et N+ sont utilisés en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions. Le **M** correspond à l'existence (M1) ou non (M0) de métastases.

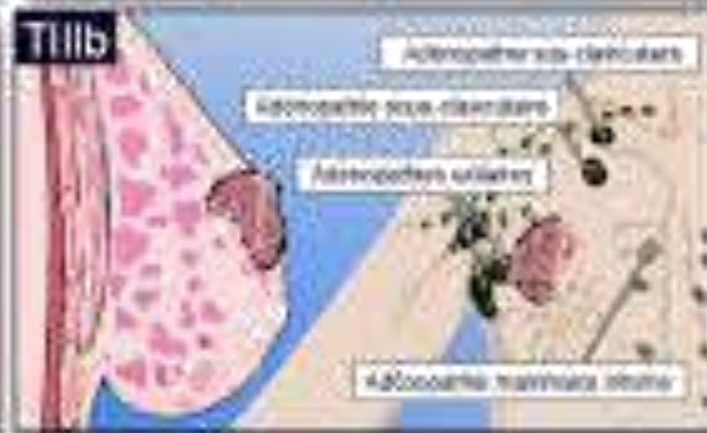
Pour les comparaisons, on peut regrouper les cas en stades selon le schéma habituel suivant :

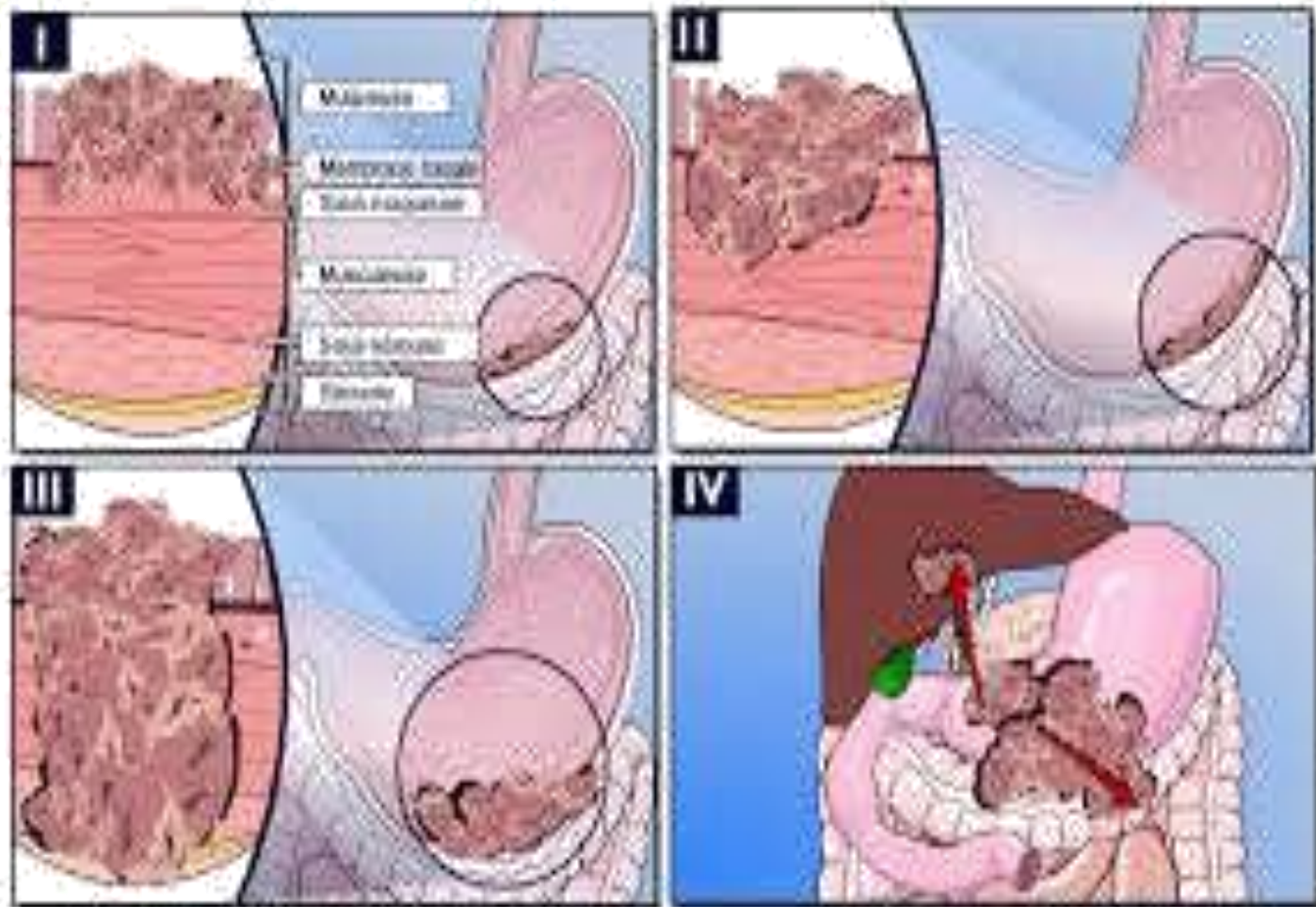
Stade I : T1N0M0 palliatif

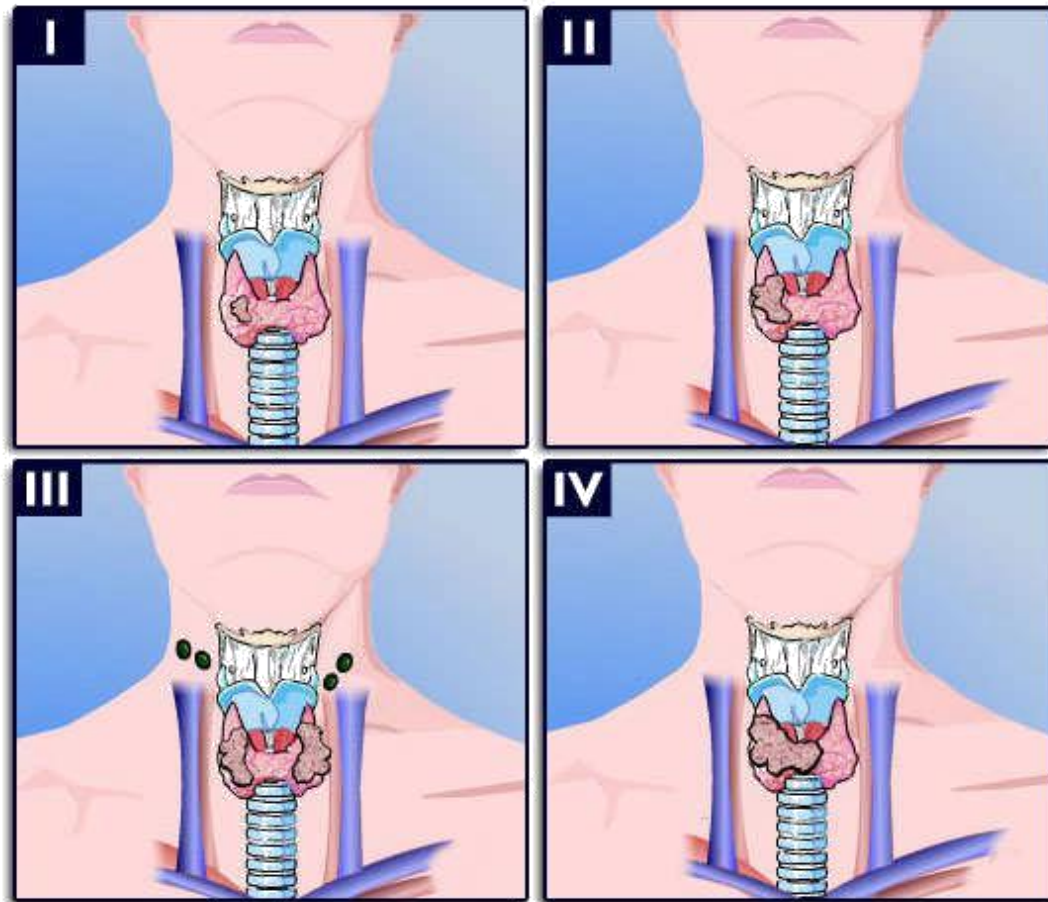
Stade II : T1 N1 M0 et T2 N0 ou N1

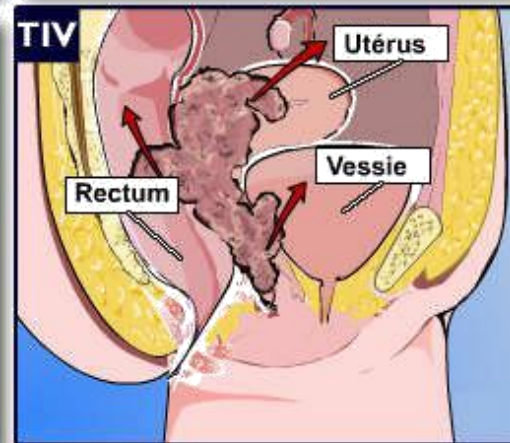
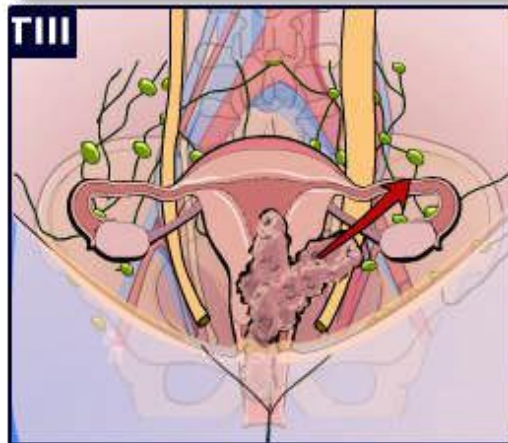
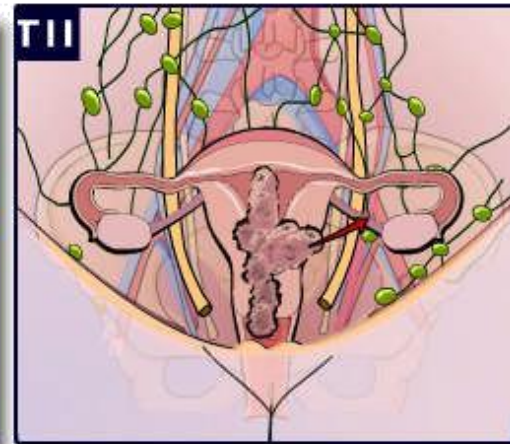
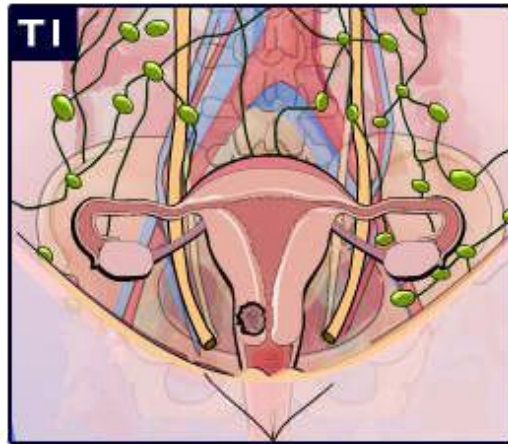
Stade III : T1 N2 T2 N2 T3 N0 ou N1 ou N2

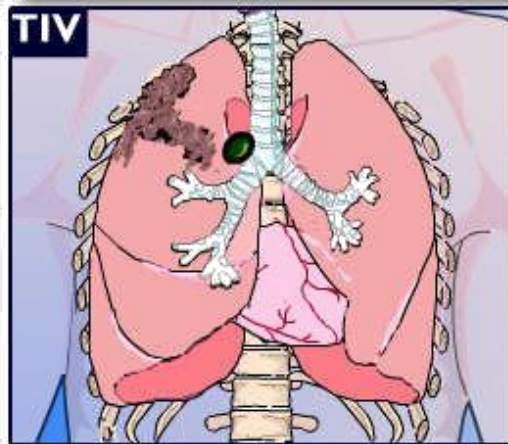
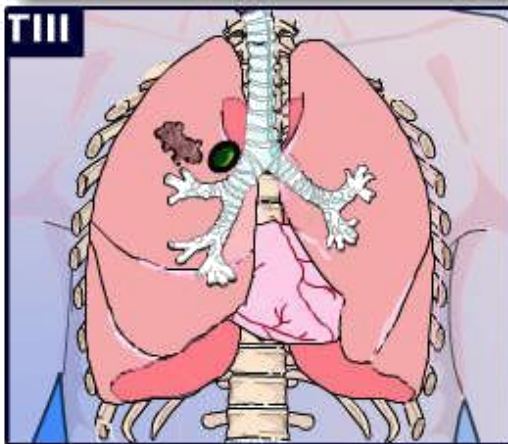
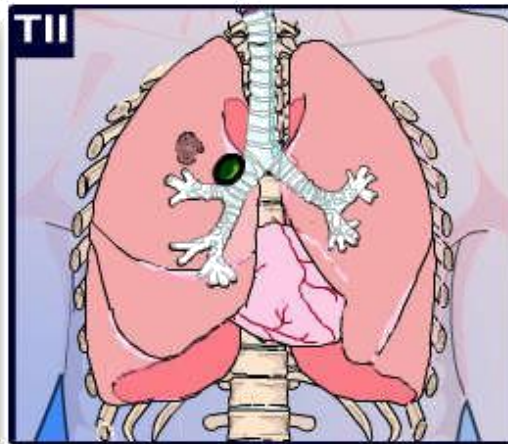
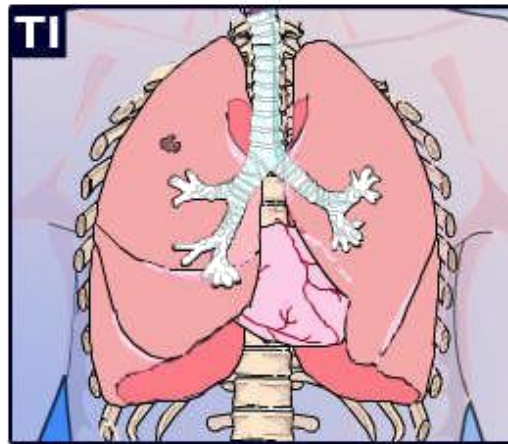
Stade IV : T4 et/ou N3 et/ou M positif.

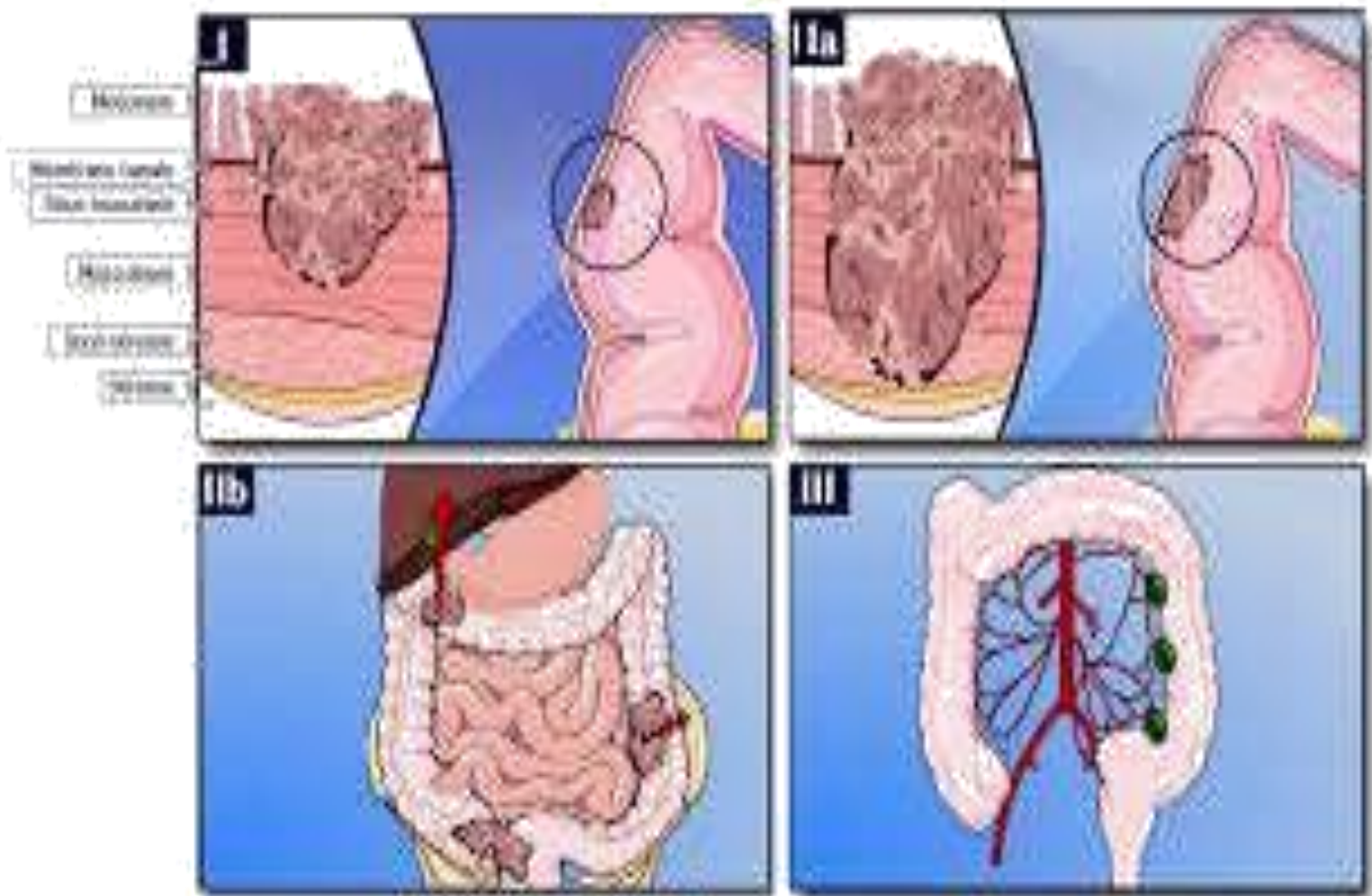












Thérapies

Plusieurs modalités de traitement sont possibles pour le cancer. Il a pour but d'être le plus efficace possible, le mieux toléré possible (en particulier avec le moins de séquelles possibles) et enfin d'être le moins cher possible. Ce dernier aspect ne doit pas être négligé et semble destiné à avoir une importance croissante.

Globalement, la survie à 5 ans est passée de 25-30 % il y a 30 ans à 40 % voire plus. Ce progrès a été obtenu autant par le diagnostic précoce et le dépistage que par la plus grande efficacité des traitements.

L'efficacité est définie par la possibilité de guérison mais aussi par la possibilité d'obtenir un effet palliatif valable.

Les moyens

On estimait il y a quelques années que l'influence des différentes méthodes thérapeutiques se répartissait approximativement de la façon suivante:

Pour 100 cancers

- 22 étaient guéris à 5 ans par chirurgie
- 12 par radiothérapie
- 6 par chirurgie + radiothérapie
- 4 par chimiothérapie +/- chirurgie +/- radiothérapie.

Les décisions de traitement sont prises de manière pluridisciplinaire, c'est-à-dire entre médecins et chirurgiens des différentes spécialités impliquées: oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, spécialistes d'organes (pneumologues, gastro-entérologues, etc.), chirurgiens, radiologues, anatomo-pathologistes. Ces décisions sont prises dans des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

Le pronostic

Un **pronostic** est une prévision de l'évolution probable ou de l'issue d'une maladie. Le **pronostic** est basé sur la connaissance de l'évolution habituelle de la maladie, qui se combine avec la prise en compte de facteurs pouvant influencer cette évolution.

Le pronostic est lié donc à :

1- L'existence ou non d'une extension métastatique qui, sauf exceptions, indique que le malade ne pourra pas guérir: les exceptions sont les lymphomes malins, les cancers du testicule, certaines métastases isolées ou très peu nombreuses et groupées accessibles à une chirurgie d'exérèse.

2- En l'absence d'extension métastatique décelable les principaux facteurs pronostics sont dans l'ordre:

- la taille de la tumeur (la taille en cm et le T du TNM). S'y associe l'extension aux organes de voisinage ce qui définit habituellement le T4. Ce sont les tumeurs de grande taille qui en sont en général responsables.

Cette extension à une valeur pronostique en ce sens, que le traitement chirurgical devient plus difficile dans ce cas. A noter que les petites tumeurs à cheval sur plusieurs structures sont classées T4. Elles ont cependant un « bon » pronostic en rapport avec leur taille. C'est bien la taille de la tumeur le facteur pronostic principal, mais, à taille égale, l'envahissement d'un organe de voisinage est un élément de pronostic défavorable supplémentaire.

- L'état général. Il est lié à l'existence de la tumeur, aux conséquences nutritionnelles éventuelles de celle-ci (obstacle sur la voie digestive), à l'âge, aux antécédents pathologiques, à l'intoxication alcoolotabagique, à une situation économique insuffisante etc.

- L'extension ganglionnaire. Elle est d'autant plus fréquente que la *taille* de la tumeur est grande. Les deux facteurs pronostics sont donc habituellement liés.

Cependant l'extension ganglionnaire est bien un facteur pronostic en soi. En effet, à taille tumorale égale, le pronostic est toujours plus défavorable en cas d'extension ganglionnaire. *Le nombre de ganglions envahis* est un élément pronostic (particulièrement bien étudié dans le cancer du sein), de même que *la taille du plus gros ganglion*.

- La notion de poussée évolutive. Cette notion n'est pas applicable à toutes les tumeurs car il faut avoir la possibilité de définir une croissance rapide (impossible à définir pour une tumeur qu'on vient de découvrir) ou une inflammation locale ou régionale (impossible à utiliser pour toutes les tumeurs ulcérées des muqueuses qui sont nécessairement plus ou moins surinfectées).

Lorsqu'elle peut être reconnue, la poussée évolutive accompagne presque toujours des tumeurs de grande taille avec adénopathie. Elle ajoute une gravité supplémentaire au pronostic.

- Le caractère indifférencié, *ou peu différencié* de la tumeur pour les épithéliomes et les sarcomes à l'anatomopathologie.

- La persistance *ou non de l'intoxication alcoolotabagique*, pour les cancers ORL.

Surveillance

En cours de traitement, on contrôle, d'une part, la tolérance et d'autre part l'évolution du cancer.

La surveillance des traitements médicaux concerne essentiellement la situation hématologique et pour la radiothérapie la tolérance cutanéomuqueuse. Pour la chimiothérapie, le risque infectieux domine et pour la radiothérapie, le risque de radiomucite (réaction inflammatoire des muqueuses) domine (avec selon le siège de la région irradiée des dysphagies, des diarrhées, des cystites (inflammation de la vessie), des rectites... le risque immédiat le plus fréquent étant la déshydratation et la dénutrition). La surveillance permet d'adapter le traitement à la tolérance.

- L'évolution du cancer est surveillée (mensurations des tumeurs, dosages des marqueurs) pour contrôler l'efficacité du traitement avec éventuellement une adaptation de celui-ci en fonction de l'efficacité. Par exemple, une chimiothérapie première inefficace sera remplacée par une autre plus toxique mais éventuellement plus active.
- La surveillance après traitement a pour but de déceler les rechutes locorégionales et métastatiques à un stade clinique précoce afin que le traitement ait le plus de chance possible d'obtenir un résultat significatif curatif ou palliatif. Elle repose sur la clinique, l'imagerie, éventuellement l'endoscopie et les marqueurs biologiques. Si un marqueur est élevé initialement, la surveillance du taux en cours d'un traitement prolongé ou après traitement est très utile pour déceler une nouvelle rechute ou un échappement au traitement médical.

- Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques liés aux rechutes sont fréquents puisqu'ils concernent 60 % des malades. La fréquence des consultations de surveillance s'adapte à l'évolution connue de la maladie. La surveillance est en général assurée à la fois par le spécialiste d'organe et le cancérologue avec habituellement des consultations alternées. Il est nécessaire que ce dernier suive le malade pour bien mesurer les conséquences de son traitement sur le plan de l'efficacité et de la tolérance. La surveillance après traitement concerne en effet aussi les **séquelles et complications**.

L'étude à postériori des conditions techniques du traitement permet parfois de modifier les traitements ultérieurs pour diminuer ou supprimer les séquelles et les complications. Cette même étude à postériori peut concerner les rechutes de la maladie. **La surveillance régulière des malades après traitement est indispensable pour analyser les résultats et faire des progrès.**

- La surveillance soulève quelques problèmes psychologiques. Le malade doit en comprendre l'intérêt et l'accepter. Certains malades en rémission complète ont en effet tendance à rejeter tout contact avec l'équipe soignante parce qu'ils désirent oublier leur maladie. D'autres sont angoissés longtemps avant la consultation de crainte que l'on trouve quelque chose et par le rappel de leur maladie. Certains n'arrivent pas à se réadapter dans la vie normale. D'autres qui ont bien fait face pendant le traitement, qui parfois même ont continué de travailler pendant celui-ci, font un syndrome dépressif « paradoxal » lorsque le traitement est fini, alors qu'ils sont en rémission complète.

Heureusement, beaucoup de malades sortent renforcés de l'épreuve, en particulier les alcoolos-tabagiques qui ont cessé leur intoxication à cette occasion.

Si une rechute survient, le risque d'une crise de confiance éloignant le malade de l'équipe soignante est important. Dans ce cas, le malade peut demander avis ailleurs ce qui n'est pas nécessairement la meilleure solution. Il peut aussi ne pas se faire traiter. Pour éviter la plupart de ces écueils, il faut instaurer et maintenir un climat de confiance réel en expliquant, entre autre, dès le début, qu'un risque de rechute ultérieur existe justifiant des consultations de surveillance à long terme.

Suivi: résumé

Il est difficile de définir la guérison après un cancer. Celle-ci peut être affirmée uniquement de façon rétrospective lorsqu'aucune rechute n'a été observée. En général, on estime qu'une durée de cinq ans sans rechute après la fin du traitement est nécessaire pour pouvoir parler de guérison. Néanmoins, la rechute est toujours possible au-delà de cinq ans; il est de plus tout à fait possible d'avoir un second cancer.

En Europe, une femme sur dix environ aura dans sa vie un cancer du sein. Statistiquement une femme sur cent aura deux cancers du sein. Tant que la guérison ne peut être affirmée, on parle de rémission. Celle-ci peut être complète, si on ne voit plus aucune trace du cancer, ou partielle, si on voit encore des anomalies aux examens. Il faut donc réaliser un suivi.

En général, le plus important est la clinique: les symptômes que présente le patient.

On peut également demander d'autres examens: marqueur tumoral, imagerie médicale. Mais, la plupart du temps, les anomalies vues aux examens alors qu'il n'y a pas de signes cliniques ne doivent pas être traitées: cela n'apporte pas de bénéfice au patient.

Les marqueurs

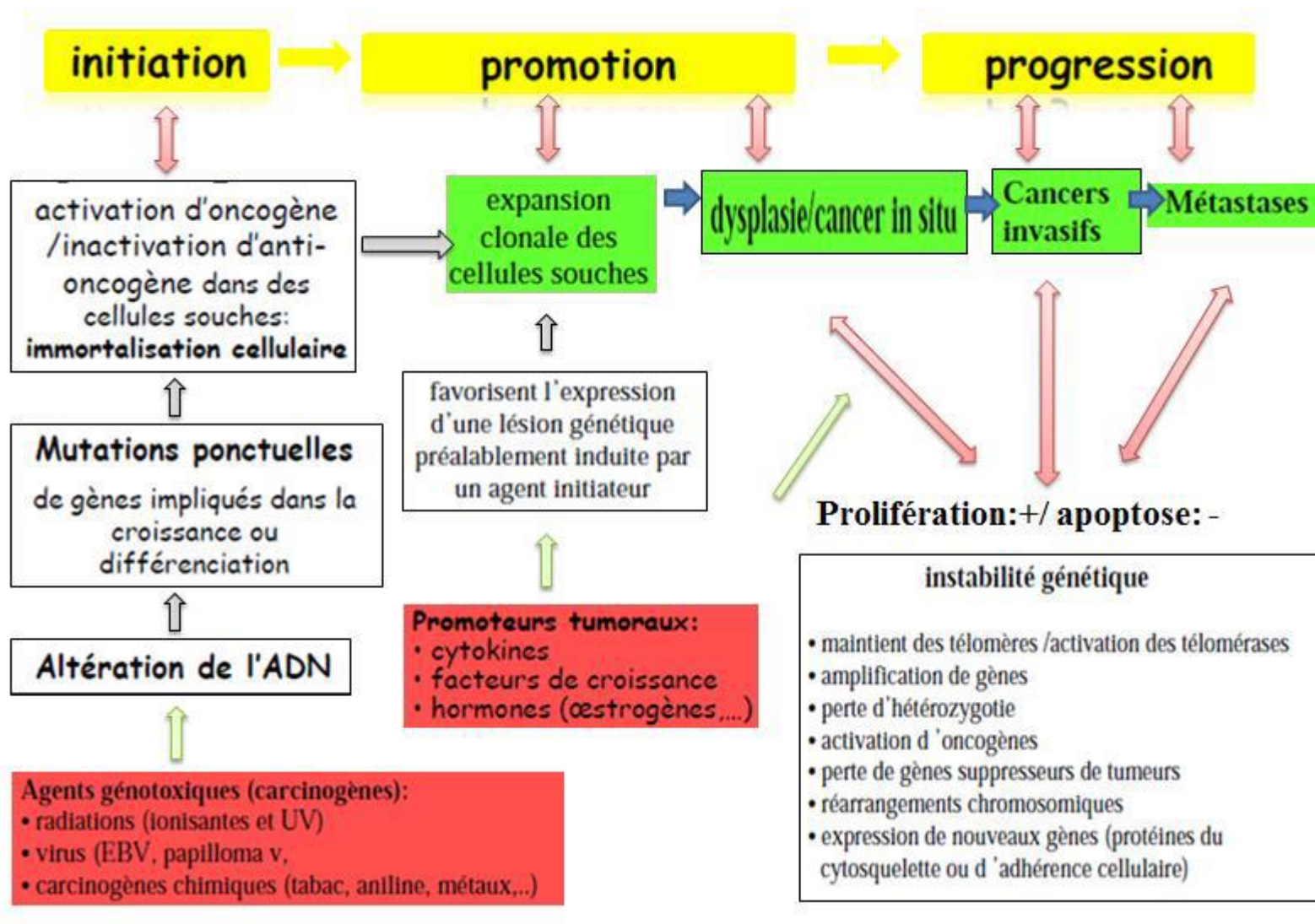
Les marqueurs servent plus à la **surveillance** après traitement initial qu'au diagnostic initial. Les plus courants sont :

- L'alpha-foetoprotéine (AFP) dans les carcinomes hépatocellulaires et les cancers du testicule (en sachant que ce marqueur peut être élevé dans les cirrhoses hépatiques et les hépatites toxiques ou infectieuses).
- L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) dans les carcinomes du colon, du sein, du pancréas, de l'ovaire (en sachant que ce marqueur peut être élevé chez les fumeurs, dans les pancréatites, les cirrhoses hépatiques, les colopathies inflammatoires).
- Les phosphatases acides prostatiques dans les adénocarcinomes de la prostate.

- L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le cancer de la prostate (en sachant que ce marqueur peut être élevé en cas de prostatite ou d'adénome prostatique).
- Le CA 15/3 dans l'adénocarcinome mammaire.
- Le CA 125 dans l'adénocarcinome ovarien (en sachant qu'il peut être augmenté dans toutes les causes d'irritation péritonéale et dans la grossesse).
- Le CA 19/9 dans les adénocarcinomes pancréatiques et du colon (en sachant que ce marqueur peut être augmenté dans les pancréatites et les colites).
- Le SCC dans les épithéliomas épidermoïdes
- La gonadotrophine chorionique sous unité bêta (Bêta HCG) dans les cancers du testicule et le carcinome placentaire (en sachant que ce marqueur est augmenté dans la grossesse).

- La Neuron Specific Enolase (NSE) dans les cancers bronchiques à petites cellules.
- Pour les marqueurs qui peuvent être augmentés lors d'une pathologie bénigne, la différence habituelle est que, d'une part, le marqueur est à un faible taux et que, d'autre part, il n'augmente pas régulièrement contrairement à ce qu'on observe avec la pathologie maligne correspondante.

2. Progression tumorale



La progression tumorale s'accompagne d'une **inhibition de l'apoptose, favorisant la survie de la cellule cancéreuse**. Cette inhibition de l'apoptose peut se faire à différents niveaux : signalisation excessive via les facteurs de croissance et de survie, inactivation de la protéine p53, déséquilibre de la balance des facteurs pro- et anti-apoptotiques en faveur de la survie. On observe par exemple une surexpression du gène de survie Bcl2 dans certains lymphomes (lymphomes folliculaires). **Bcl2** est donc un exemple d'**oncogène** impliqué dans le déficit en apoptose des cellules tumorales.

De nombreux arguments expérimentaux indiquent que **l'apoptose est une des barrières majeures contre la progression tumorale**. En effet, si la prolifération excessive des cellules tumorales est contre-balançée par une mort cellulaire (apoptose) équivalente, le développement tumoral restera limité. Par contre, si l'apoptose est déficiente, la prolifération des cellules tumorales ne sera plus limitée et la progression tumorale sera favorisée. Cette résistance à l'apoptose est une des propriétés caractéristiques de la cellule tumorale. Cette survie "excessive" a des implications importantes dans la progression tumorale : elle permet à la cellule tumorale de survivre malgré un matériel génétique endommagé, de migrer et survivre dans un site secondaire (métastase) ou de résister aux chimiothérapies ou à la radiothérapie.

1. L'oncogenèse

L'oncogenèse correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes.

On peut distinguer, schématiquement, trois étapes dans la genèse d'un cancer:

- l'initiation correspond à une lésion rapide et irréversible du DNA après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc.),
- la promotion correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée,
- la progression correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique.

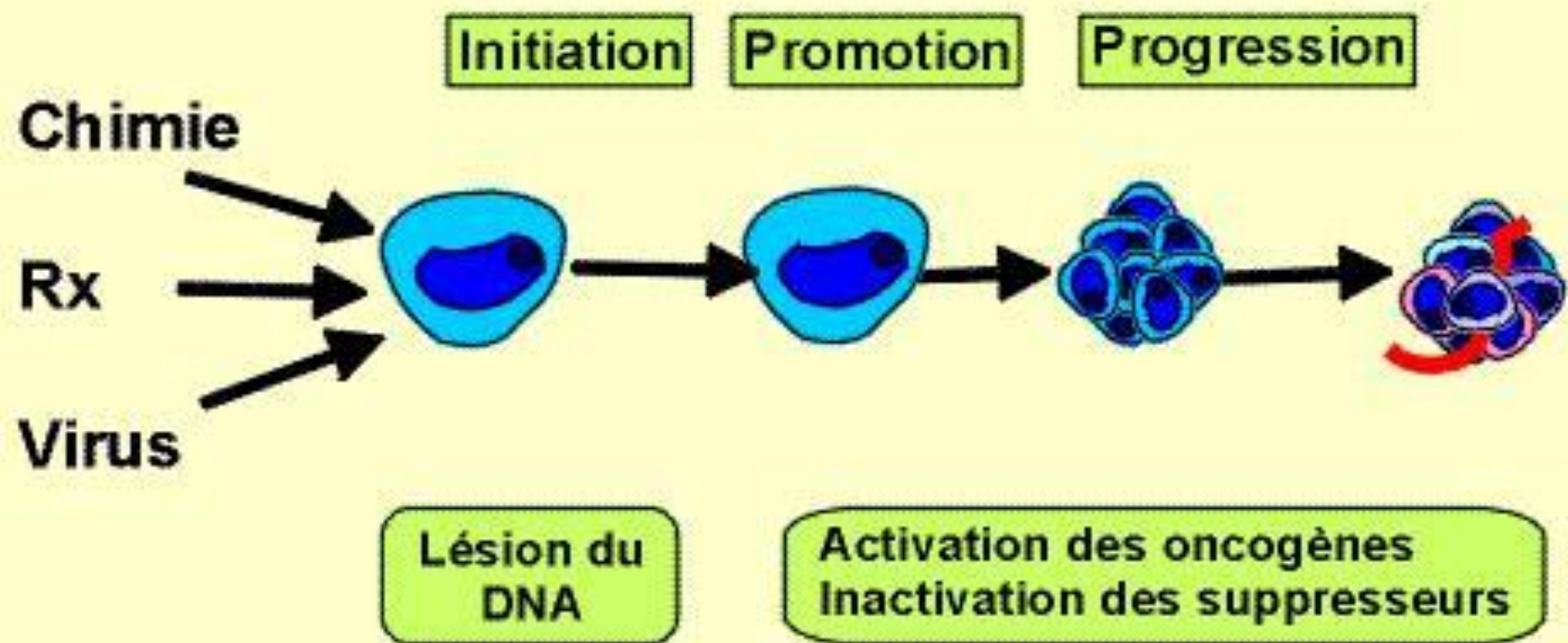


Schéma des premières étapes de la cancérisation

1.1. L'initiation

L'initiation consiste dans un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive du DNA est produite, et sera transmise aux cellules filles. Les molécules produisant cette initiation sont appelées génotoxiques.

La mutation produite est souvent le résultat d'un adduit entre le carcinogène chimique et un nucléotide du DNA.

Une corrélation existe entre le nombre d'adduits produits expérimentalement et le nombre de tumeurs qui vont se développer.

L'adduit covalent, provoqué par un agent chimique, ne produit pas une cellule initiée par lui-même, les mécanismes de réparation du DNA intervenant pour empêcher la transmission d'un matériel génétique altéré. Pour que l'initiation survienne, une division cellulaire non contrôlée doit survenir:

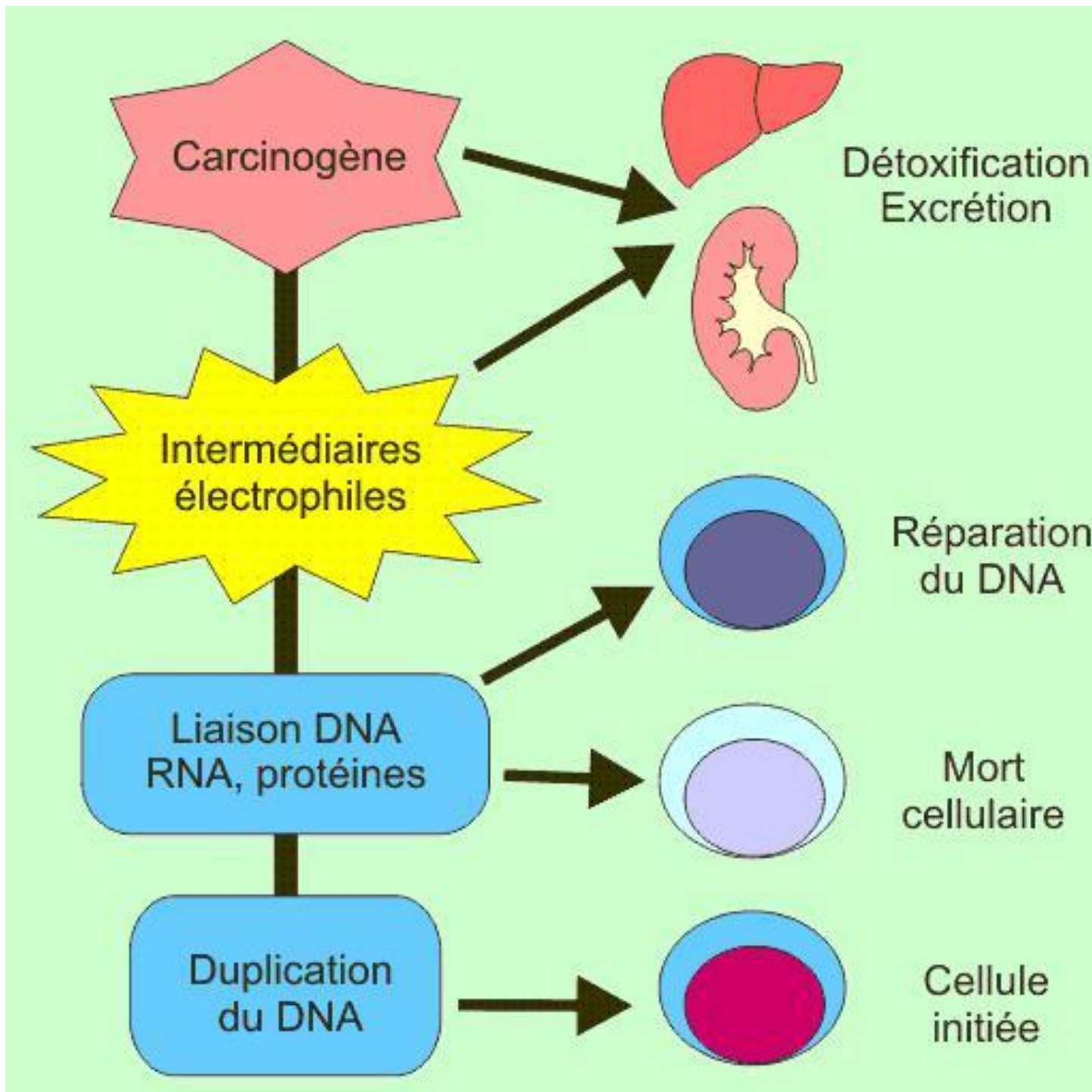
- soit en réaction à la nécrose cellulaire voisine induite par le toxique lui-même,
- soit par d'autres toxiques associés,
- soit par des agents biologiques tels que virus, parasites, troubles diététiques ou hormonaux.

La propriété commune à tous les types de molécules initiatrices est la présence de formes réactives dites électrophiles. Ces sites (électron déficients) se lient avec des sites riches en électrons ou nucléophiles rencontrés au niveau des protéines et du DNA, pour former des liaisons covalentes ou adduits. Les sites réactifs sont les nucléotides, les liaisons phosphates du DNA ou la base elle-même (atome d'azote, atome d'oxygène, altération des ponts hydrogènes).

Une lésion au niveau du DNA va entraîner une mutation ayant une certaine spécificité pour l'agent : on décrit une atteinte fréquente de l'O6 de la guanine aboutissant à une mutation G-> T induite par les agents alkylants, une double mutation CC-> TT par les radicaux oxydants (ou encore par les rayons UV).

Les agents chimiques inducteurs sont ainsi non seulement carcinogènes mais également mutagènes, ce qui va permettre de les dépister par des tests bactériens de mutagenèse.

Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales. Elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance. On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées.



1.2. La promotion

On appelle promotion la prolifération clonale des cellules initiées. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations.

Les promoteurs tumoraux ne sont pas, en général, des agents mutagènes ou carcinogènes par eux-mêmes. Le plus souvent, ils exercent leur pouvoir promoteur sans métabolisation.

Ces substances mettent en route des mécanismes de nature épigénétique, c'est-à-dire qu'ils n'interfèrent pas avec la structure du génome. Ce sont des cancérogènes non génotoxiques.

Quelques agents chimiques semblent capables d'induire à la fois l'initiation et la promotion, tels le benzo-pyrène et le 4-amino-bi-phényl.

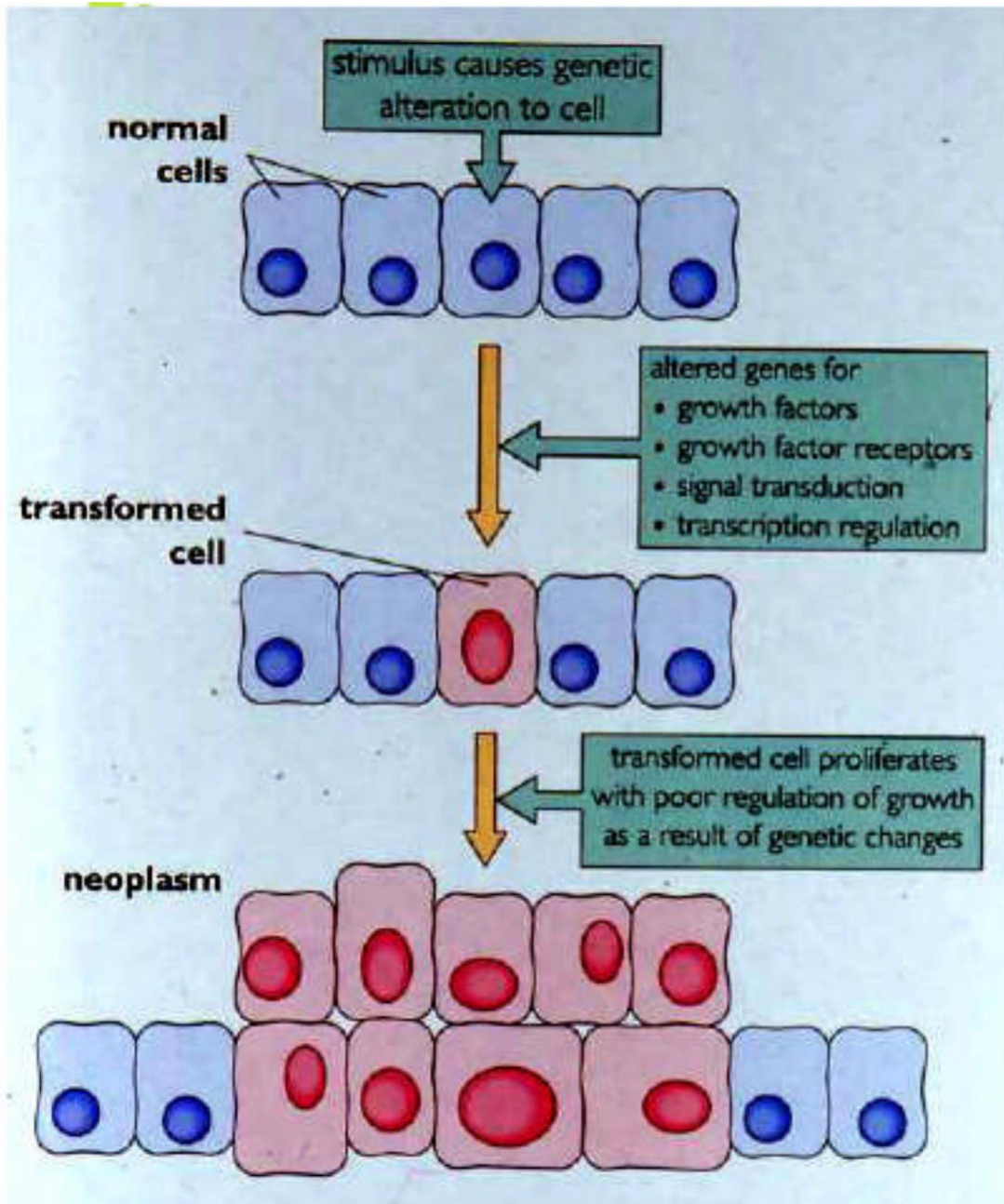
Le promoteur le plus étudié a été l'huile de croton, et notamment un de ces composants le 12-O-tétra-décanoyl-phorbol 13 acétate (ou TPA). L'action produite n'a pas lieu au niveau du DNA, mais au niveau de la membrane cellulaire, par liaison aux récepteurs et induction des mécanismes de transmission du signal mitogène. L'effet produit dépend des cellules, pouvant être soit une différenciation soit plus souvent une prolifération.

D'autres agents sont de puissants promoteurs avec des effets très variables selon le type cellulaire étudié: le phénobarbital, la dioxine, le bromo-méthyl-benzanthracène, le phénol, la saccharine, les cyclamates ainsi que les hormones stéroïdiennes (oestrogènes), les sels biliaires, les plaies, l'irritation chronique. Le mécanisme exact de leur rôle promoteur n'est pas toujours compris.

1.3. La progression

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations.

Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimitotiques.



ONCOGÉNÈSE PAR ÉTAPES

- Initiation
- Promotion
- progression

2. Oncogènes

2.1. Définition

Tout gène cellulaire, appelé proto-oncogène (c-onc), susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, *un gène transformant*, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote.

L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale.

Les oncogènes sont répartis en 6 grandes classes en fonction des onco-protéines pour lesquels ils codent :

1. les facteurs de croissance (assurent une boucle de régulation autocrine), *Exemple* : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor)
2. les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance
Exemple : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)
3. les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP *Exemple* : proto-oncogènes de la famille *ras*
4. les tyrosines protéine-kinases membranaires
5. les protéine-kinases cytosoliques
6. les protéines à activité nucléaire: contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.

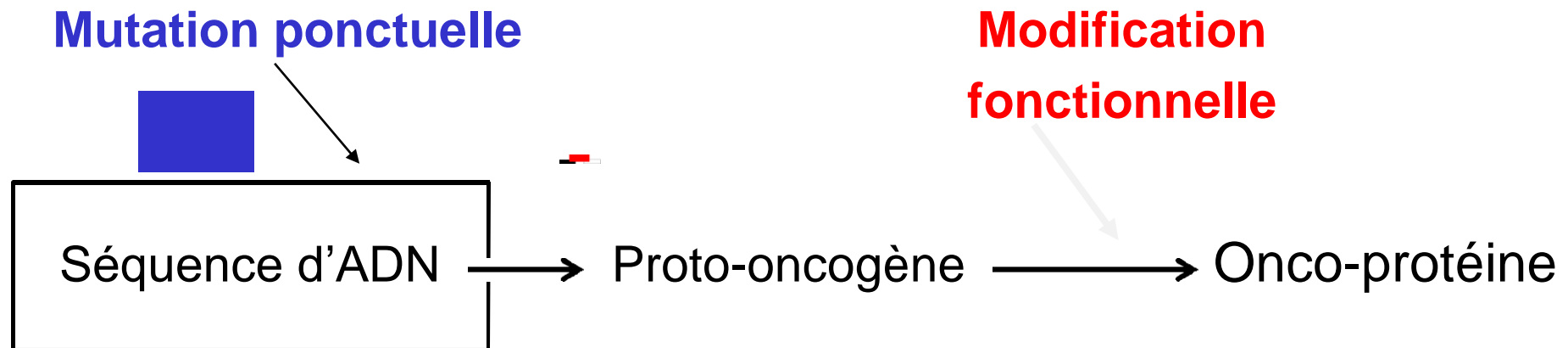
2.2. Mécanismes d'activation des oncogènes

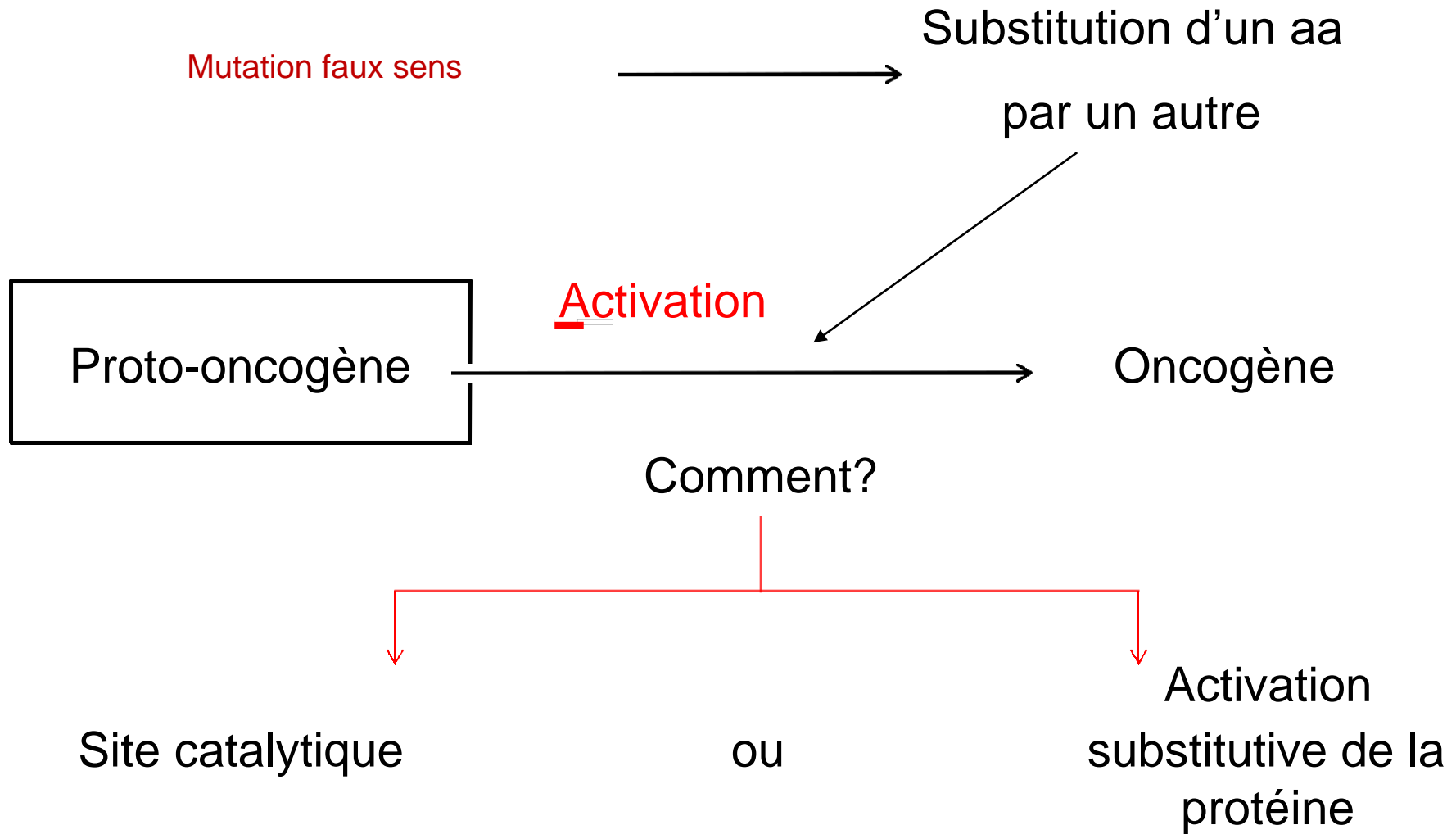
Ils sont multiples :

➤ Intégration virale

- Insertion du DNA viral au niveau d'un gène régulateur → gène chimère → synthèse d'une protéine hybride.
- Insertion au hasard du virus qui possède ses propres séquences activatrices.

➤ Mutation ponctuelle





- Les délétions, qui aboutissent le plus souvent à une perte de fonction, peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

① Insertion



10 bases

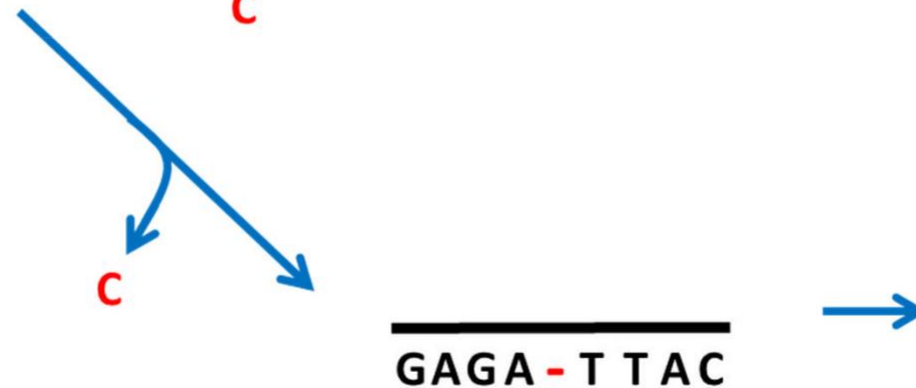
② Substitution

9 bases
GAGACTTAC



9 bases

③ Deletion



8 bases

➤ Réarrangement structural

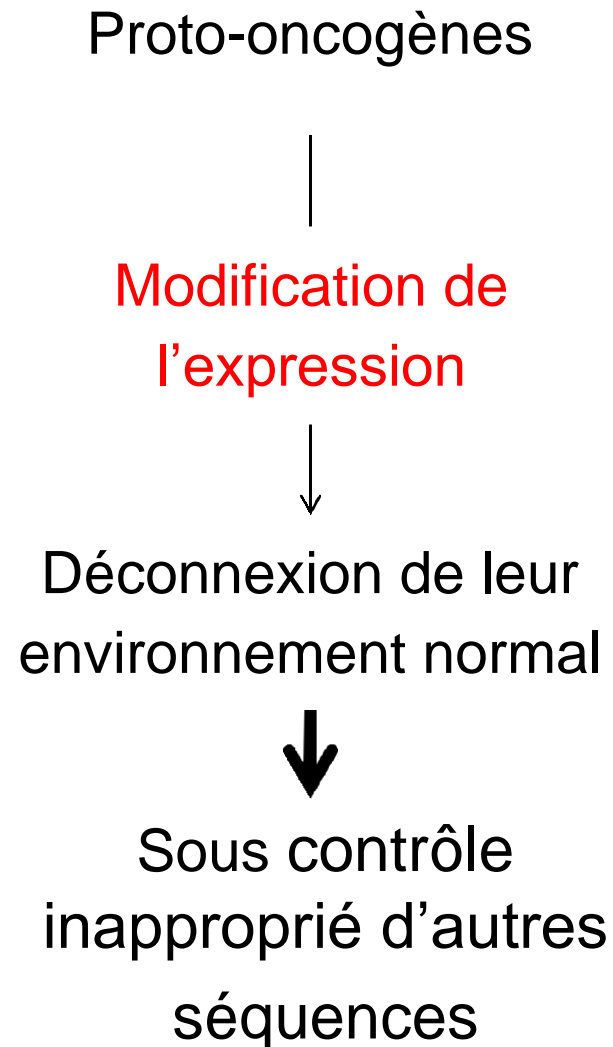
Des altérations chromosomiques (translocations, inversions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire la formation d'un **gène hybride** généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques **non fonctionnelles**.

➤ Amplification génique

- Augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule.
- Les copies surnuméraires se trouvant alors, soit sous forme **intégrée** dans un chromosome, soit sous forme de minichromosomes surnuméraires: les **chromosomes double-minute** (DM).
- Cette amplification entraîne généralement une **augmentation du niveau de l'expression** du gène.

➤ Dérégulation de l'expression, stabilisation d'un m RNA

codant pour une onco-protéine:



3. Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

3.1. Définition

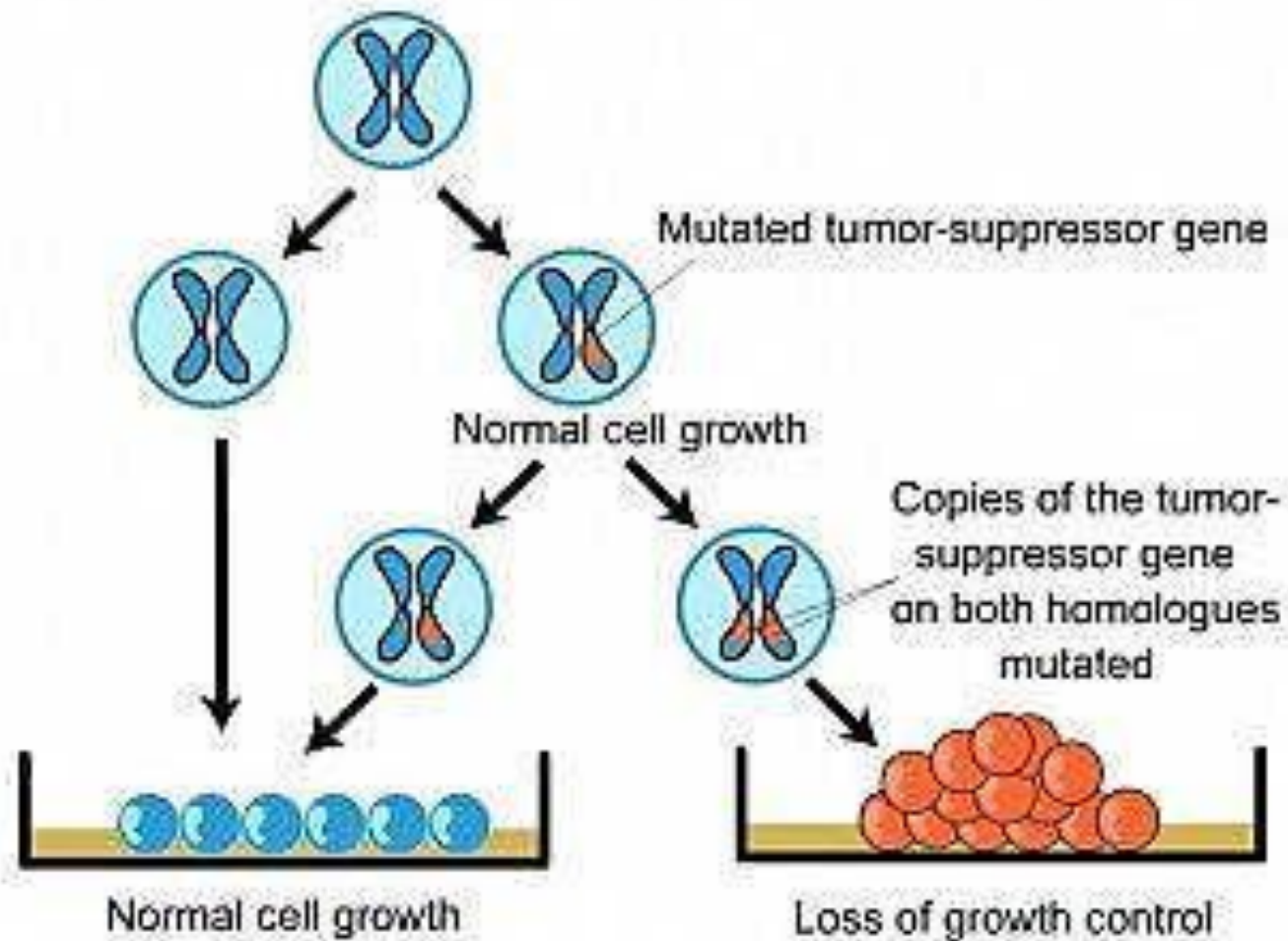
Ces gènes sont aptes à inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont introduits par transfection dans les cellules tumorales.

→ Cette propriété s'explique par la capacité de ces gènes à **réguler** négativement le **cycle cellulaire** et à induire **l'apoptose**.

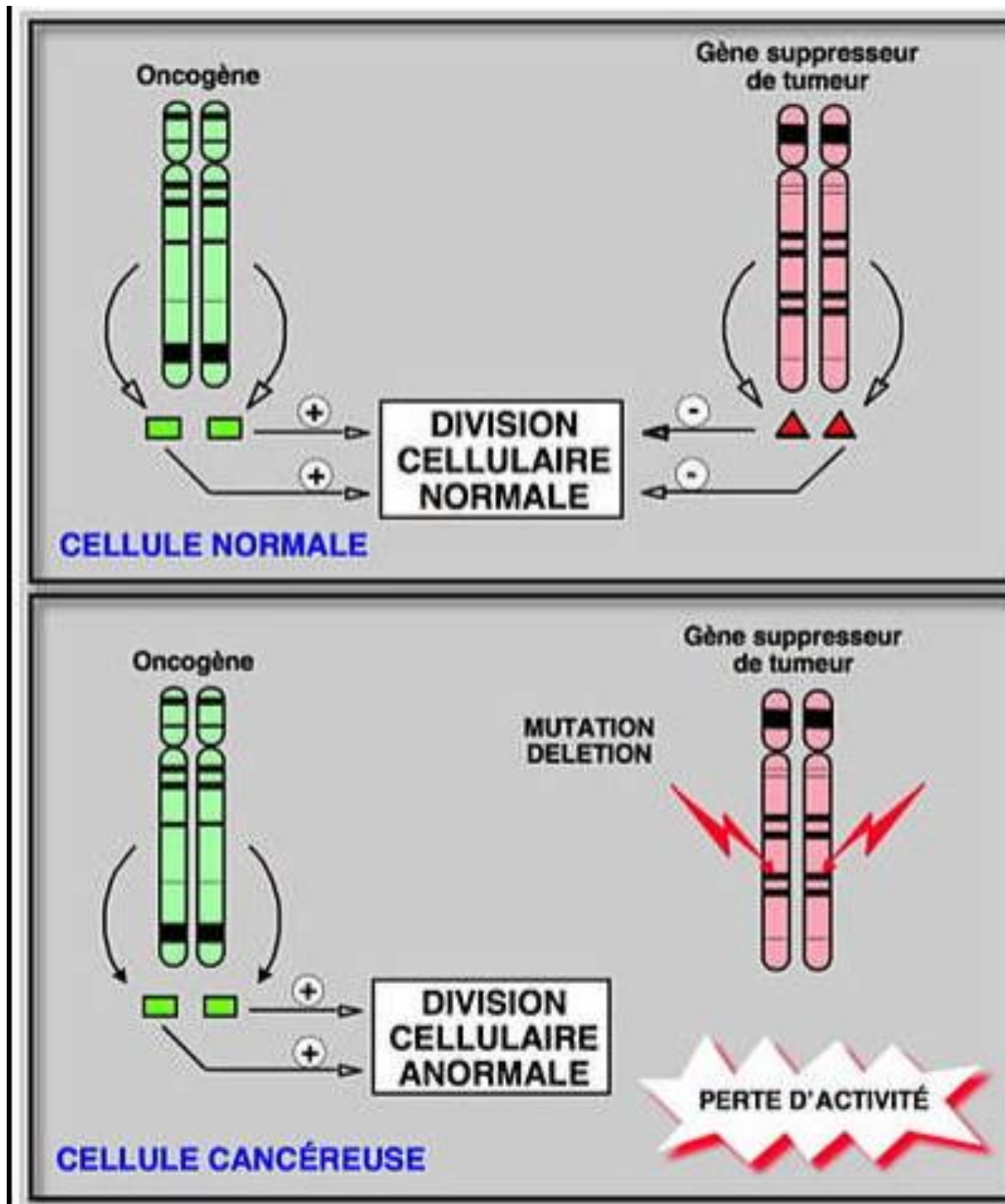
Contrairement aux oncogènes qui deviennent hyperactifs dans les cellules cancéreuses, les gènes suppresseurs de tumeurs perdent leur(s) fonction(s) dans les cancers humains.

Il peut s'agir soit de **délétions** d'une région de **mutations ponctuelles** qui détruisent (ou altèrent) sa fonction.

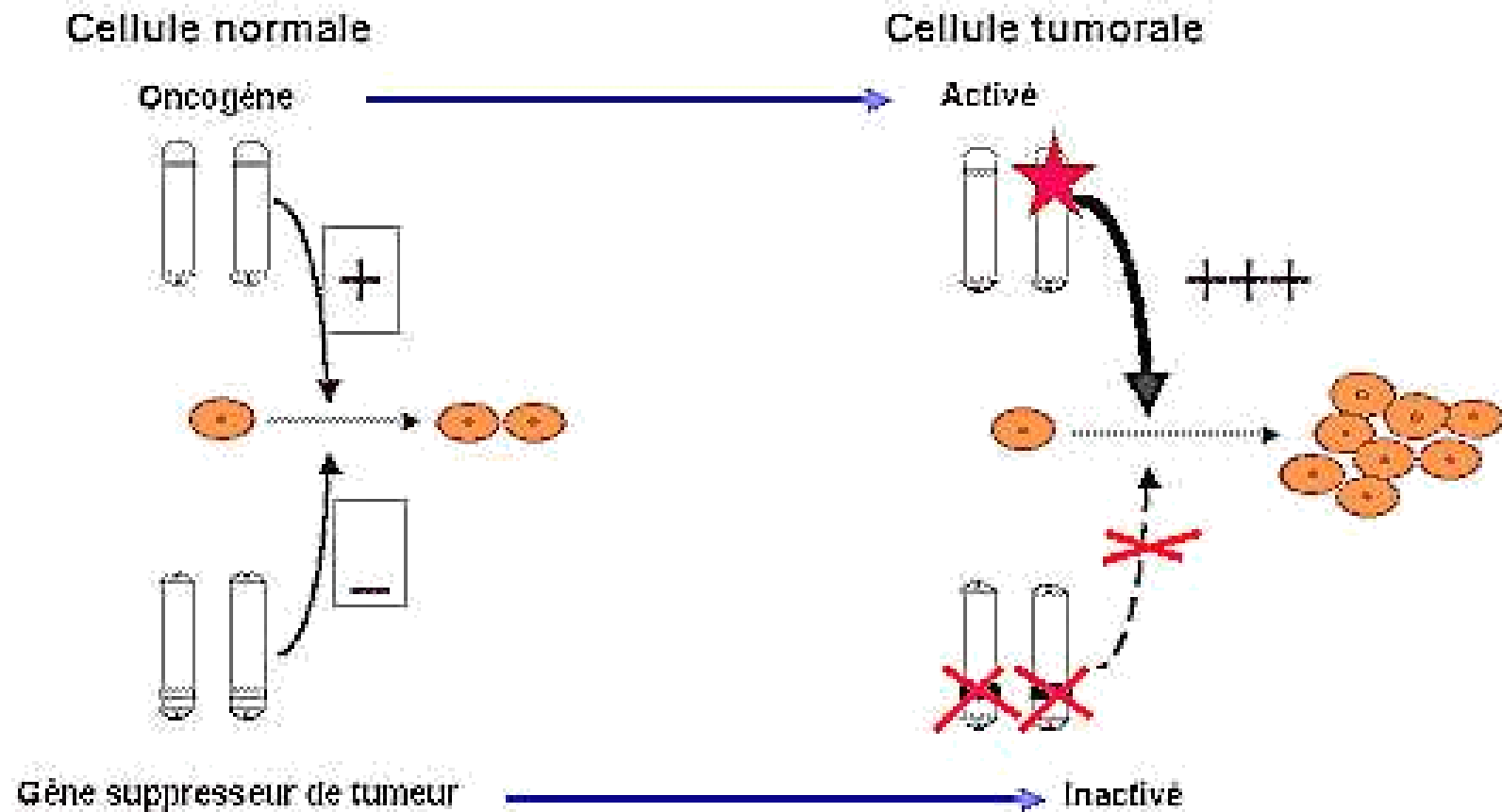
- Génome humain diploïde → tous les gènes sont présents à l'état de deux copies par cellule: la copie du chromosome paternel et celle du chromosome maternel.



- Pour que la fonction d'un gène suppresseur soit perdue, il est nécessaire que les deux copies du gène soient inactivées (voir figure).
- Le premier gène suppresseur de tumeur, Rb1, a été découvert dans le **rétinoblastome**, un cancer de l'œil chez l'enfant.
- Par la suite de nombreux gènes suppresseurs ont été découverts. Certains sont inactivés dans des cancers très spécifiques, à l'instar de **BRCA1** et **BRCA2** dans les **cancers du sein**, d'**APC** dans les cancers du **colon**, ou de **WT1** dans les cancers du **rein**.
- D'autres gènes suppresseurs de tumeurs ont un spectre d'inactivation plus large comme **p53**: inactivé dans **plusieurs types** de cancer.



Les gènes du cancer



4. Les gènes de réparation de l'ADN

- Lorsque des dommages surviennent sur l'ADN (mutations, cassures), les mécanismes de signalisation des dommages de l'ADN avertissent de ces dégâts pour qu'ils soient corrigés par les systèmes de réparation de l'ADN (Figure A).
- Le gène suppresseur de tumeurs p53 occupe une position centrale dans la signalisation des dommages de l'ADN, ce qui lui vaut le surnom de «gardien du génome».

- Si ces dommages peuvent être réparés et qu'un cycle cellulaire est engagé, p53 active les points de contrôle du cycle cellulaire (Figure 1) ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire jusqu'à ce que les mutations ou cassures de l'ADN soient réparées.
- Si les dommages de l'ADN sont graves, p53 provoque la mort programmée de la cellule par apoptose qui est un mécanisme sophistiqué de suicide de la cellule (Figure 2).

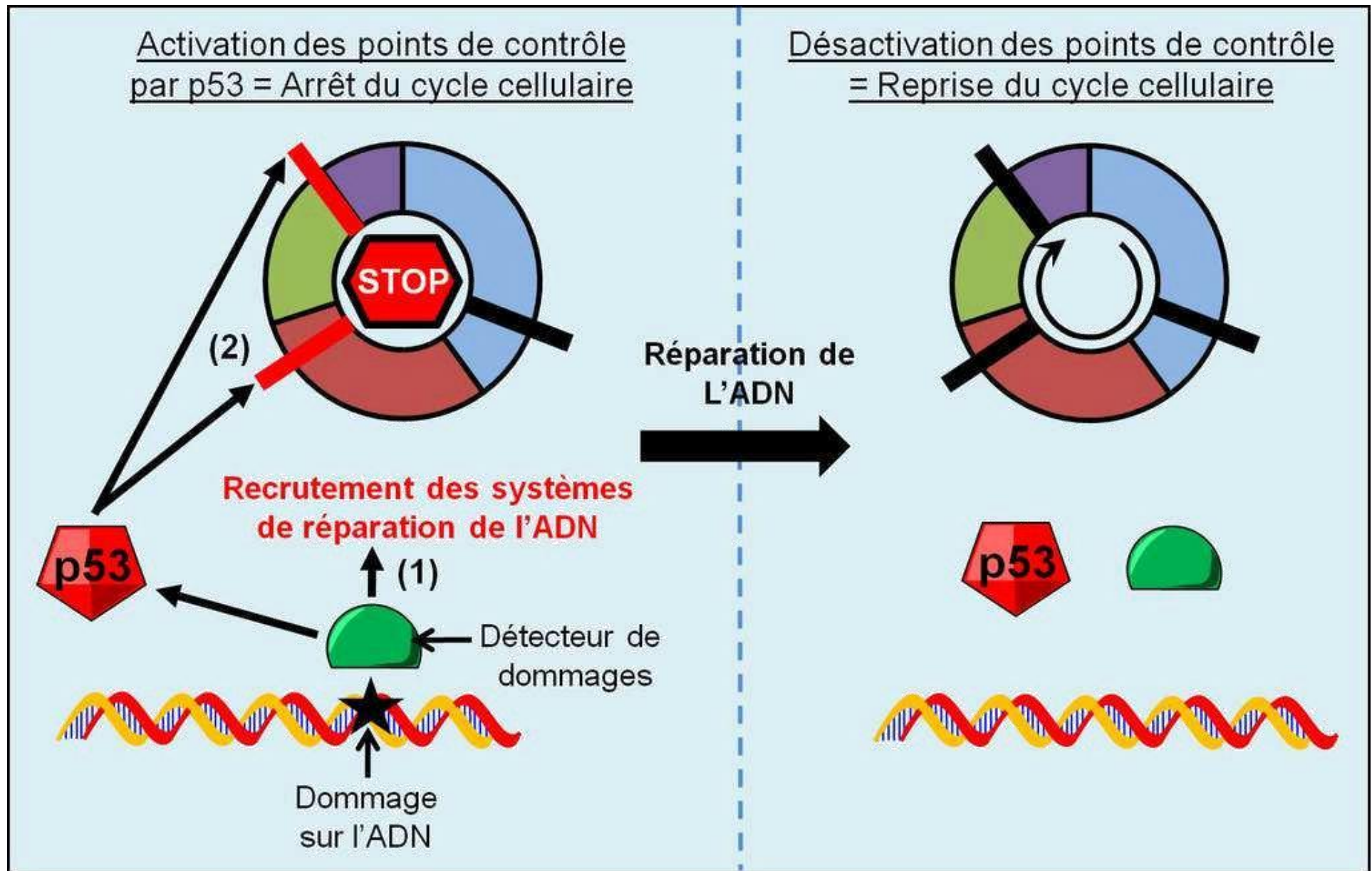


Figure 01.

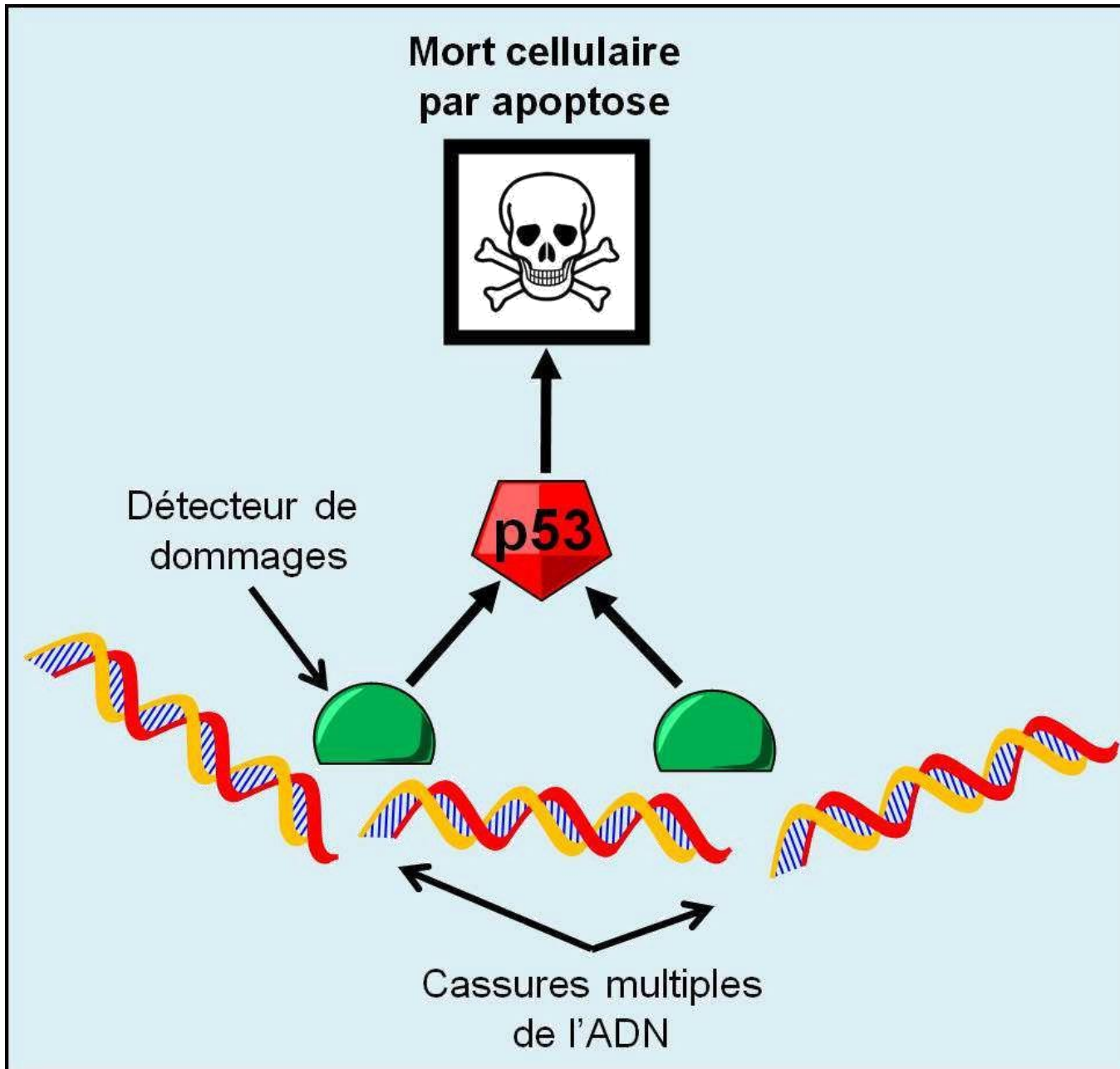
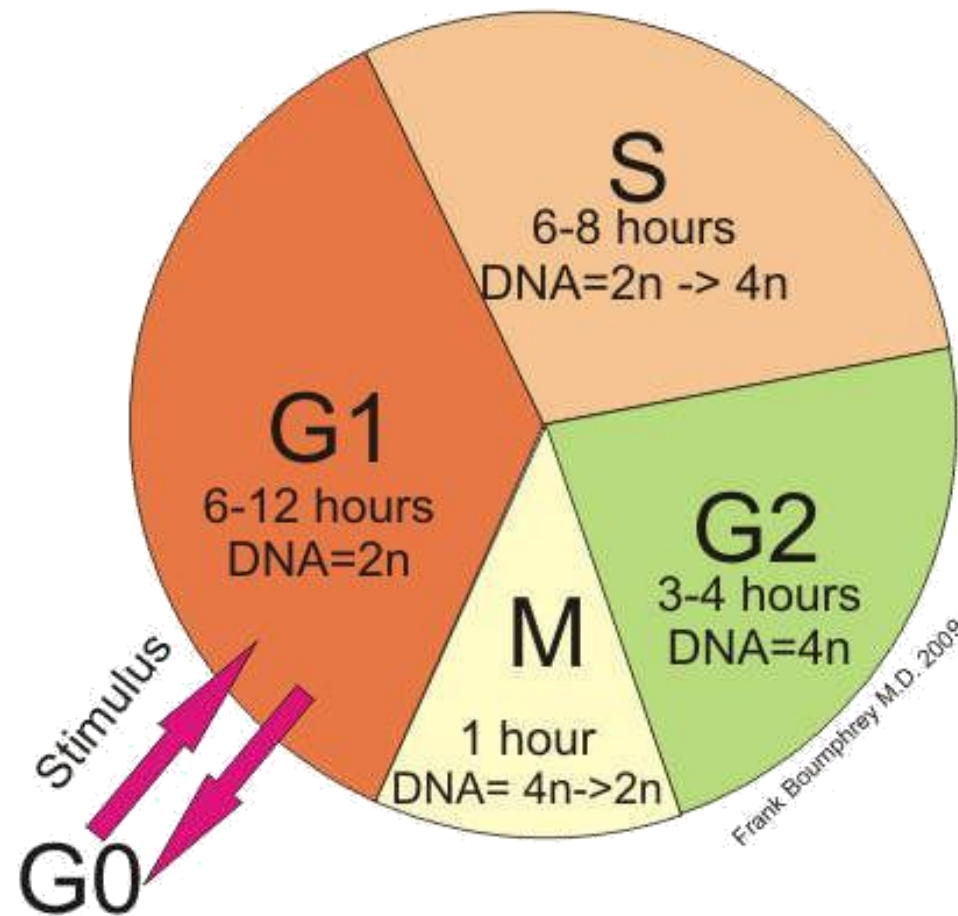


Figure 02.

Eukaryotic Replication Cycle

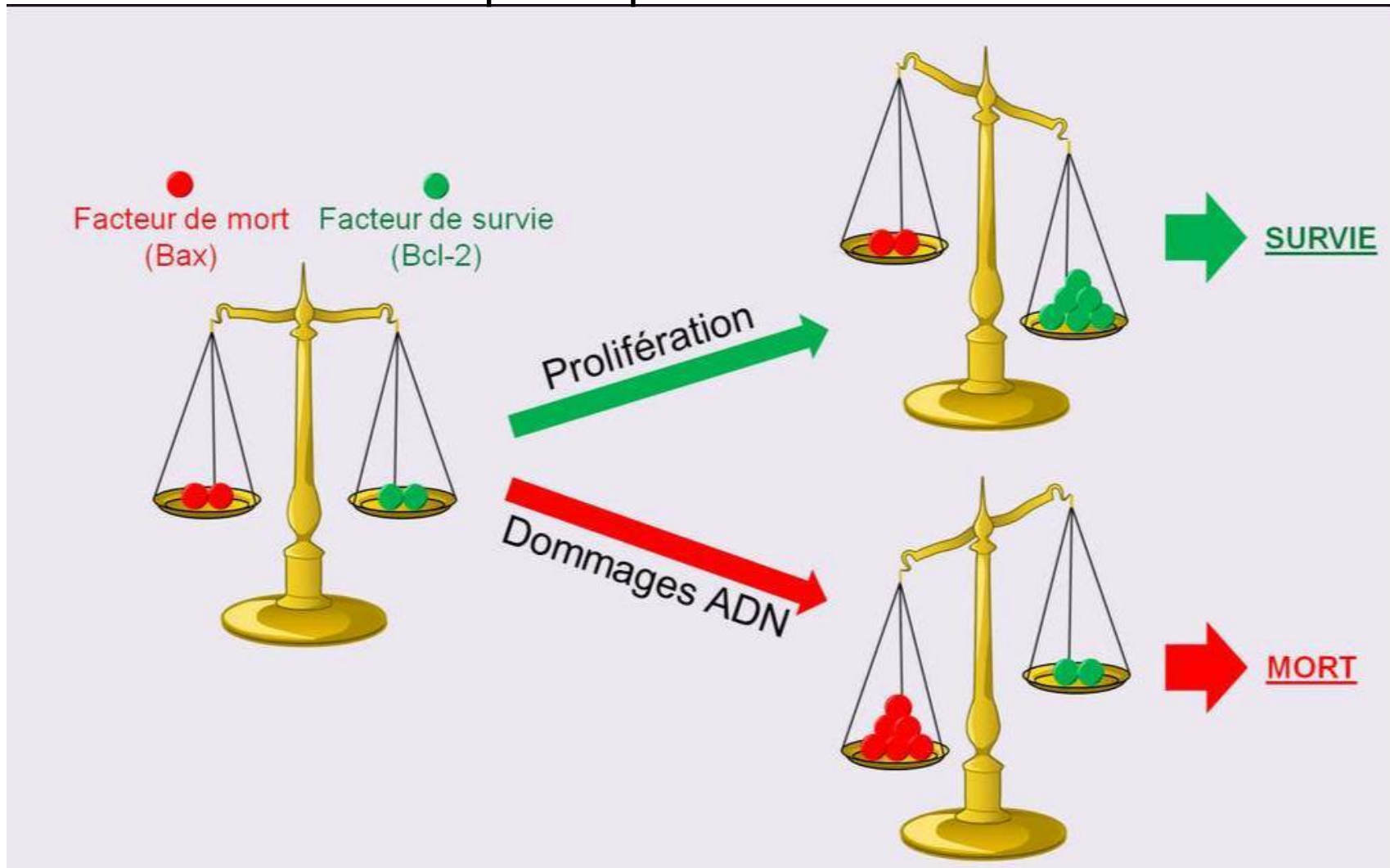
(Times are for Cells Growing in Culture)

Rappel:
Figure 03. Le cycle de réplication d'une cellule eucaryote.



G0: Resting Phase
G1: Growth & Metabolism
S: DNA Replication
G2: Growth of Structural Elements
M: Mitosis

Des processus tels que la prolifération cellulaire augmentent la quantité de facteurs de survie comme la protéine Bcl-2, ce qui favorise la survie cellulaire. Des événements néfastes pour la cellule tels que des dommages sur l'ADN augmentent la quantité de facteurs de mort ce qui fait pencher la balance vers la mort cellulaire.



Équilibre.04Figure
etvie
e
.mortla

5. L'apoptose

5.1. Définition & rôle physiologique

- Mécanisme d'élimination des cellules endommagées ou anormales.
= mort cellulaire programmée, processus hautement régulé aboutissant à la destruction cellulaire de façon organisée et indépendante de tout phénomène d'inflammation.
- Critères morphologiques : condensation de la chromatine à la périphérie, le long de la membrane nucléaire fragmentation du noyau, éclatement de la cellule en de nombreuses vésicules ou corps apoptotiques.
 - « mort cellulaire programmée »
 - homéostasie : évite l'excès de cellules
 - éliminer les cellules potentiellement dangereuses
 - celles qui gênent le développement

- *Il y a 3 sous-catégories d'apoptose :*
 - type I : causé par corticoïdes ou irradiation.
 - type II : apoptose provoquée par le TNF
 - type III : apoptose causée par lymphocytes T cytotoxiques

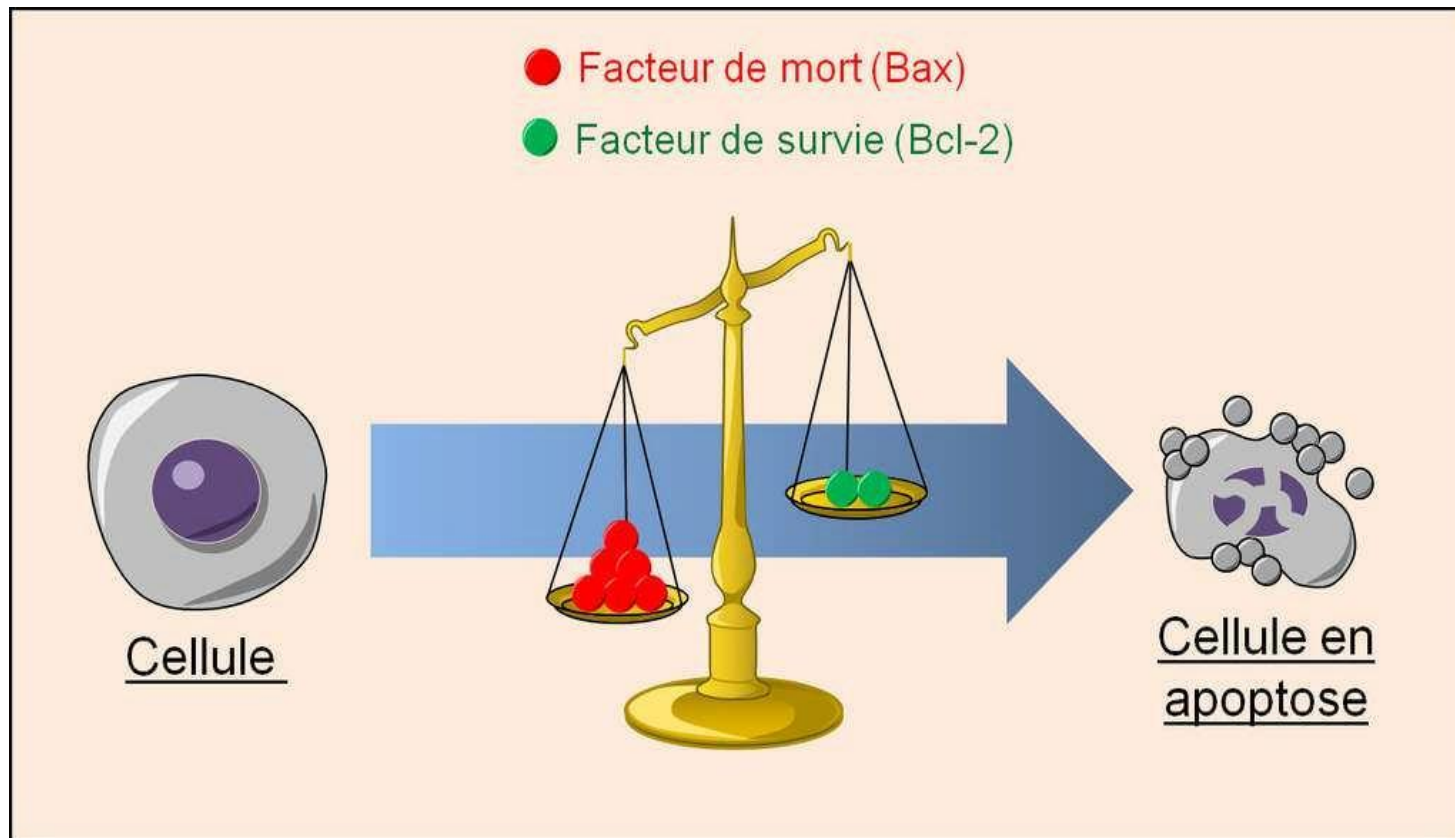
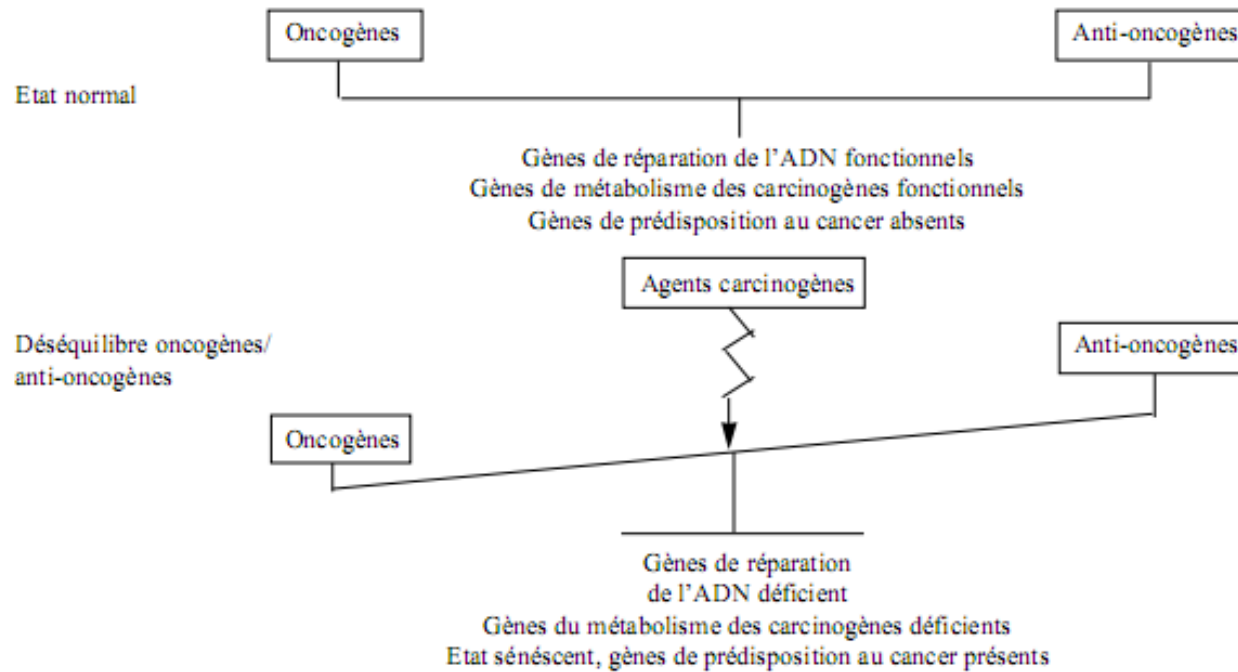


Figure 05. L'apoptose

Schéma n°1 : Déséquilibre Oncogènes / Anti-oncogènes

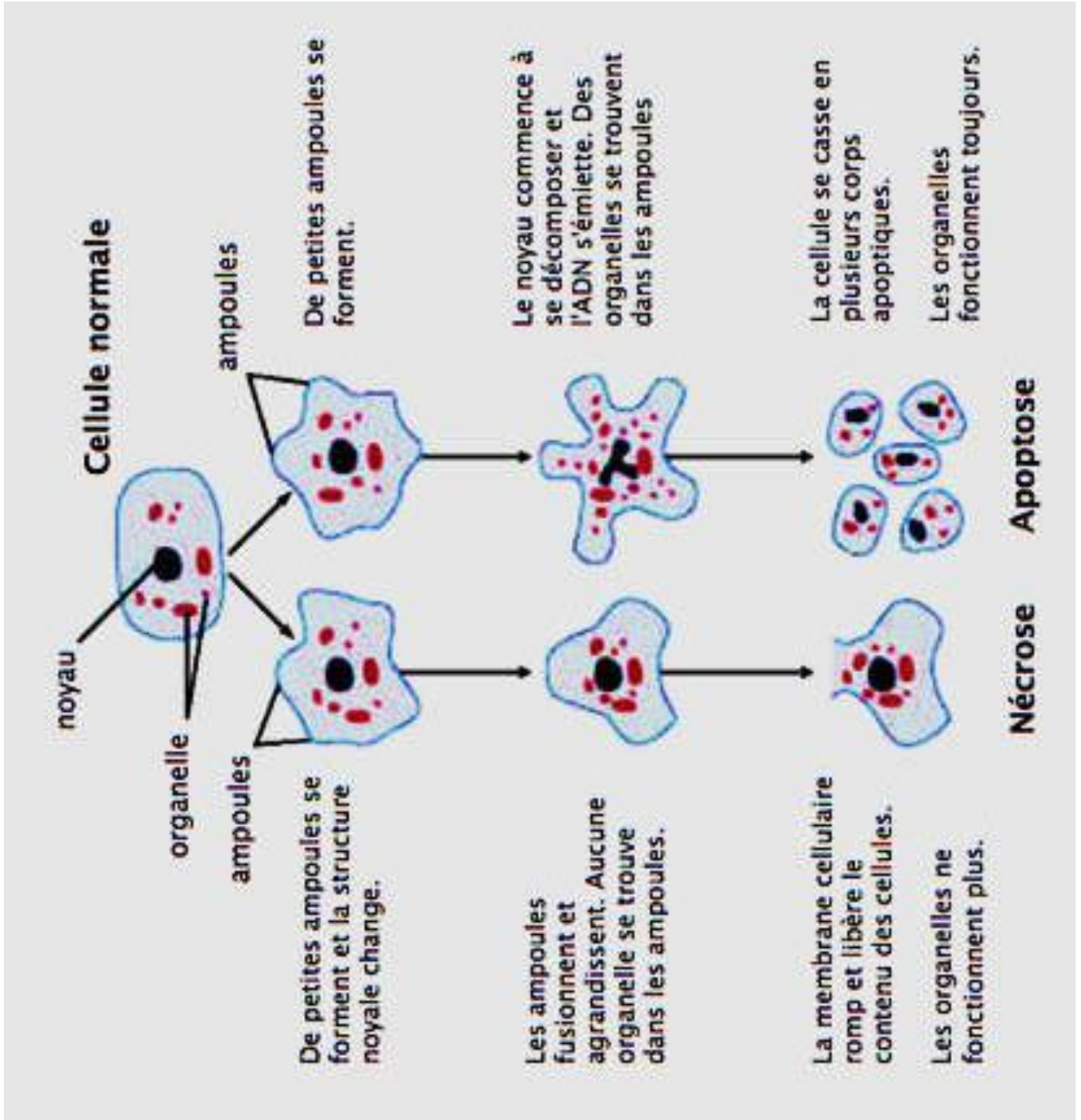


Déséquilibre oncogènes /Anti-oncogènes.

❖ Apoptose & nécrose: quelles différences?

Caractéristiques	Nécrose	Apoptose
Distribution tissulaire	regroupement cellulaire	cellule isolée
Réaction tissulaire	La lyse et le relâchement du contenu cellulaire aboutissant à l'inflammation des tissus environnants	Phagocytose des corps apoptotiques par les macrophages ou les cellules environnantes et aucune inflammation
Morphologie Cellule	Gonflement	Rétrécissement, perte de contact avec les cellules environnantes, "blebbing", formation de corps apoptotique
Organelles	Endommagées	Intactes
Noyau	Désintégré	Condensé et fragmenté
Lysosomes	Endommagés	Intactes
Mitochondries	Défectueuses, épuisées en ATP, enflées et endommagées	Enflées, changement peuvent se rompre, relâchement de cytochrome C
Biochimie ADN	dégradation non spécifique	clivage à l'intérieur du noyau
Protéines	dégradation non spécifique	Activation des caspases ⁷¹

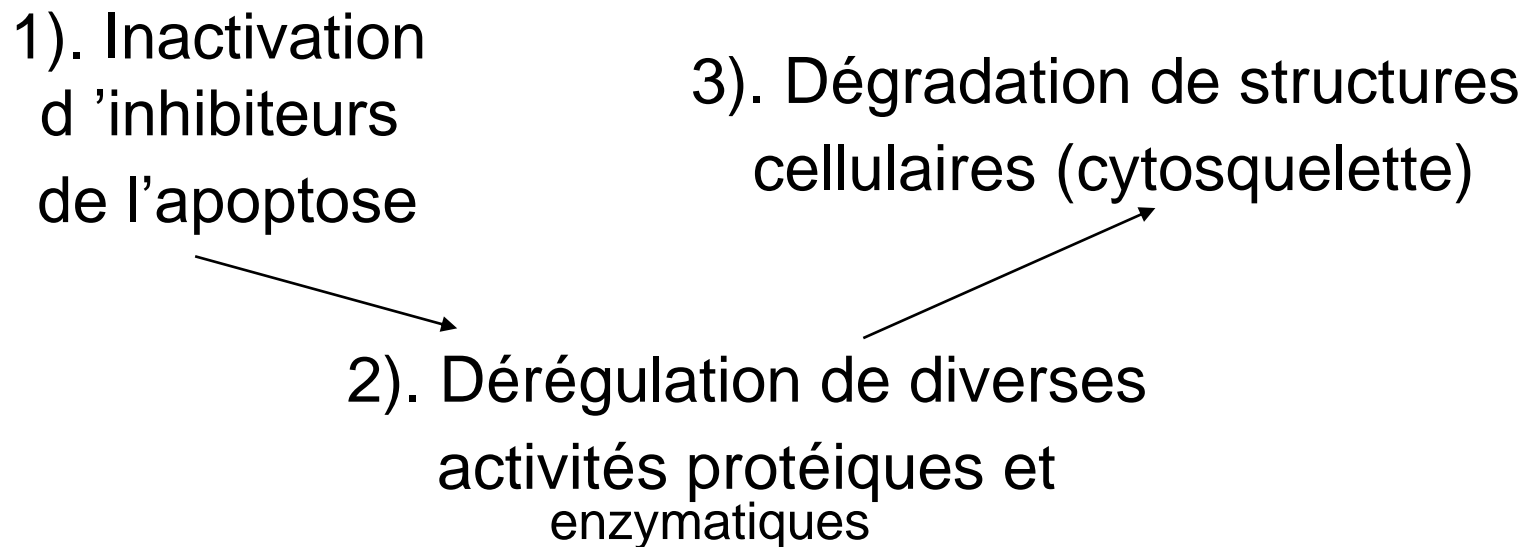
Figure 06. Apoptose et nécrose



❖ Les caspases

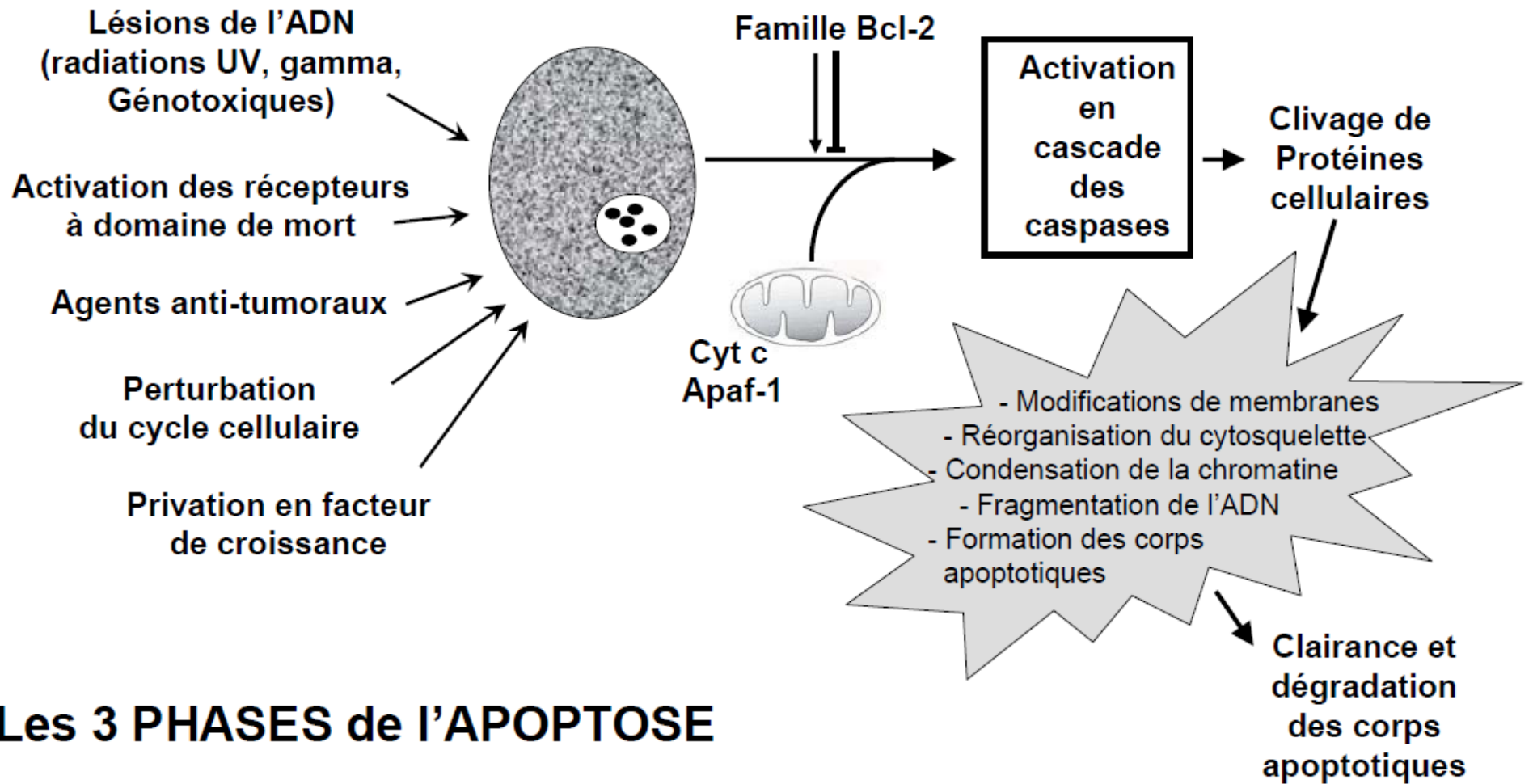
- Groupe de protéases à cystéine.
- Présentes dans le cytoplasme sous forme inactive: les procaspases.
- Les procaspases vont ensuite former les caspases actives, initiateurs de l'apoptose.

- Fonctions



- VOIES D'ACTIVATION

- 1) Voie extrinsèque: voie d'activation directe en réponse à un signal externe.
- 2) Voie intrinsèque ou voie mitochondriale: voie d'activation sollicitée lorsque la cellule détecte un problème interne (dommages de l'ADN).



Les 3 PHASES de l'APOPTOSE

5.2. Apoptose Pathologique

MALADIES ASSOCIEES A UN DEFAUT DE L'APOPTOSE	MALADIES ASSOCIEES A UN EXCES D'APOPTOSE
<p>1-Cancers :</p> <ul style="list-style-type: none">- Lymphomes folliculaires- Carcinomes avec mutation du gène p53- Tumeurs hormono-dépendantes (cancers du sein, des ovaires et de la prostate) <p>2- Maladies auto-immunes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Lupus érythémateux disséminé	<p>1- SIDA</p> <p>2- Troubles neurodégénératifs :</p> <ul style="list-style-type: none">- Maladie d'Alzheimer- Maladie de Parkinson <p>3- Ischémies :</p> <ul style="list-style-type: none">- du myocarde- cérébrale <p>4- Hépatites fulminantes</p>

6. La différenciation tumorale

- **La différenciation tumorale** = degrés de ressemblance du tissu tumoral avec le tissu normal.
- Les tumeurs bénignes sont bien différenciées et les tumeurs malignes de différenciation variable.
- **Tumeurs bien différenciées**
 - Faites de cellules rappellent le tissu d'origine
- **Les tumeurs peu différenciées**
 - Faites de cellules avec peu de caractère particulier.
- **Les tumeurs indifférenciées ou anaplasiques**
 - Aucun caractère phénotypique n'est présent
 - Associées à des variations de la taille et de la forme de la cellule.

Tumeurs bénignes et malignes

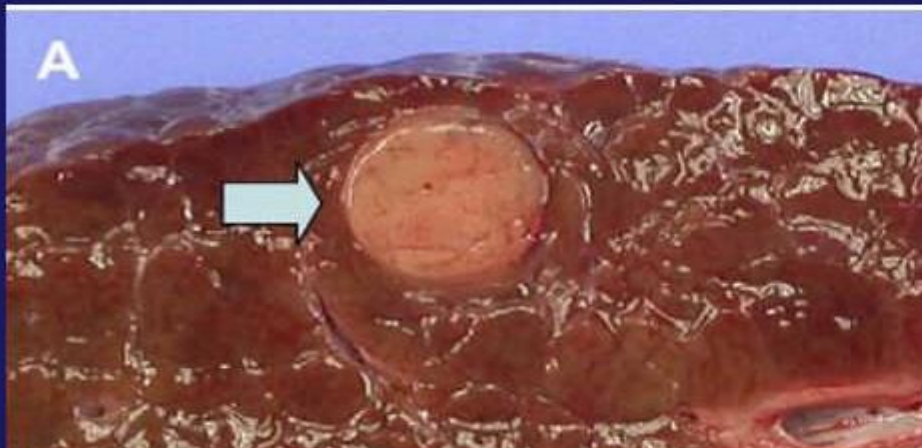
Tumeur Bénigne / Tumeur Maligne

T. Bénigne

- Bien limitée
- Parfois encapsulée
- Refoule le tissu normal
- homogène
- Organisation tissulaire proche du tissu normal
- Persistance de maturation et différenciation

T. Maligne

- Mal limité
- Non encapsulé
- Infiltré le tissu normal
- Hétérogène, remanié
- Agencement tissulaire partiellement ou totalement désorganisé
- Perte de la maturation et différenciation cellulaire



Les propriétés de la cellule tumorale

On connaît plus de 100 types différents de cancers, touchant différents organes et tissus. Chaque type de cancer correspond-il à une cellule cancéreuse particulière ?

Une cellule normale, dans un organisme pluricellulaire, reçoit en permanence des signaux provenant des cellules voisines, de la matrice extracellulaire qui l'entoure ou encore de molécules diffusibles (facteurs de croissance, hormones...). Ces différents signaux sont intégrés par la cellule et vont influencer son comportement en l'orientant vers la prolifération, l'état de quiescence, la différenciation ou encore la mort cellulaire

Les cellules cancéreuses deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont adopter un comportement propre, autonome, indépendant de ces signaux. Elles vont également acquérir d'autres propriétés leur permettant de proliférer et d'envahir les tissus à distance. L'hypothèse est que la progression de la cellule d'un phénotype normal à un phénotype tumoral agressif passe par l'acquisition d'au moins 6 propriétés :

- 1- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- 2- Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs.
- 3- Résistance à l'apoptose.
- 4- Prolifération illimitée.
- 5- Capacité à induire l'angiogenèse.
- 6- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique.

Pour acquérir ces propriétés, la cellule cancéreuse devra déjouer les multiples systèmes de contrôle, interconnectés et souvent redondants, qui régulent le comportement de la cellule normale et qui constituent la défense anti-tumorale de l'organisme.

La cellule cancéreuse n'est pas impliquée seule dans le développement de la tumeur. Ainsi, de nombreux travaux soulignent l'importance des cellules de l'environnement péri-tumoral (ou stroma péri-tumoral).

Ces cellules non tumorales (fibroblastes, cellules immunitaires, cellules endothéliales vasculaires...) sont des collaboratrices actives de la cellule tumorale. Elles peuvent favoriser la croissance tumorale en induisant, par exemple, l'expression de protéases extracellulaires, de facteurs de croissance, de facteurs angiogéniques ou encore de chimiokines. A l'opposé, ces cellules peuvent également limiter le développement tumoral par exemple via la réponse immunitaire anti-tumorale.

7. L'angiogenèse

- Nos cellules ont besoin d'être alimentées en permanence en oxygène et en nutriments par la circulation sanguine.
- Le sang véhicule l'oxygène de nos poumons vers nos cellules et il transporte les nutriments de notre intestin vers les cellules.
- Les cellules produisent des déchets toxiques qui sont emportés par la circulation sanguine, filtrés par nos reins pour être ensuite éliminés dans les urines.

→ Les cellules doivent être assez proches des vaisseaux sanguins pour être desservies par la circulation sanguine, c'est pourquoi le réseau vasculaire est fortement développé pour alimenter toutes les cellules du corps humain.

- Tissu en croissance → les nouvelles cellules générées s'éloignent progressivement des vaisseaux sanguins (l'augmentation de l'épaisseur et de la taille du tissu) → prolifération des cellules constituant les vaisseaux sanguins: (C. endothéliales) → les nouvelles cellules du tissu continuent à être correctement desservies par la circulation sanguine →

Angiogenèse.

Les tissus qui reçoivent trop peu d'oxygène et de nutriments génèrent des signaux angiogéniques comme le **VEGF** (facteur de croissance de l'endothelium vasculaire) qui stimulent **l'angiogénèse**.

→ Vasculariser cette zone sous-alimentée et lui permettre d'être desservie par la circulation sanguine.

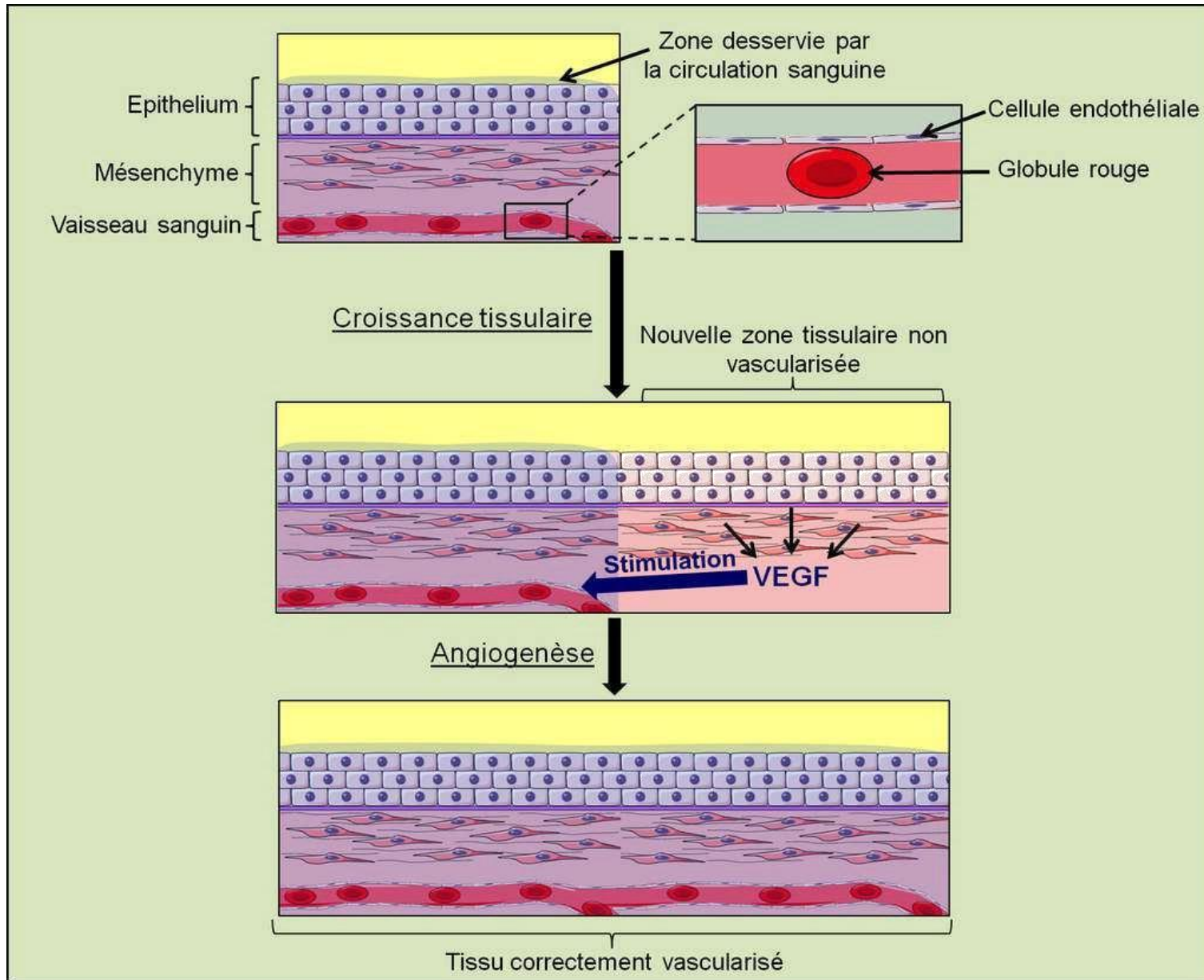


Figure 07. L'angiogenèse.

En situation saine, la prolifération cellulaire fait partie d'un vaste programme de construction du tissu qui s'accompagne naturellement d'une induction de l'angiogenèse. À l'inverse, la prolifération des cellules tumorales est anormale et par conséquent la croissance de la tumeur ne s'accompagne pas de l'angiogenèse.

La prolifération de ces cellules provoque leur éloignement de la circulation sanguine. Lorsque la tumeur atteint une certaine taille, sa croissance s'arrête puisqu'elle n'est plus suffisamment alimentée par la circulation sanguine (Figure 23). Pour que la croissance tumorale continue, la tumeur doit acquérir la capacité à stimuler l'angiogenèse. Cette obligation constitue une barrière naturelle contre l'apparition de cancers.

Les tumeurs qui font l'acquisition de cette capacité induisent l'angiogenèse de façon permanente en sécrétant des facteurs angiogéniques tel que le VEGF qui active la prolifération des cellules endothéliales pour vasculariser la tumeur.

Cette stimulation dérégulée donne naissance à un réseau vasculaire tumoral désorganisé et anarchique. Une tumeur qui est capable d'induire l'angiogenèse peut croître de façon démesurée puisqu'elle n'a plus de limite d'approvisionnement. Cette forte croissance tumorale peut asphyxier les tissus sains de l'organe que la tumeur occupe et peut provoquer leur mort, ce qui a pour conséquence de menacer la fonctionnalité de l'organe touché.

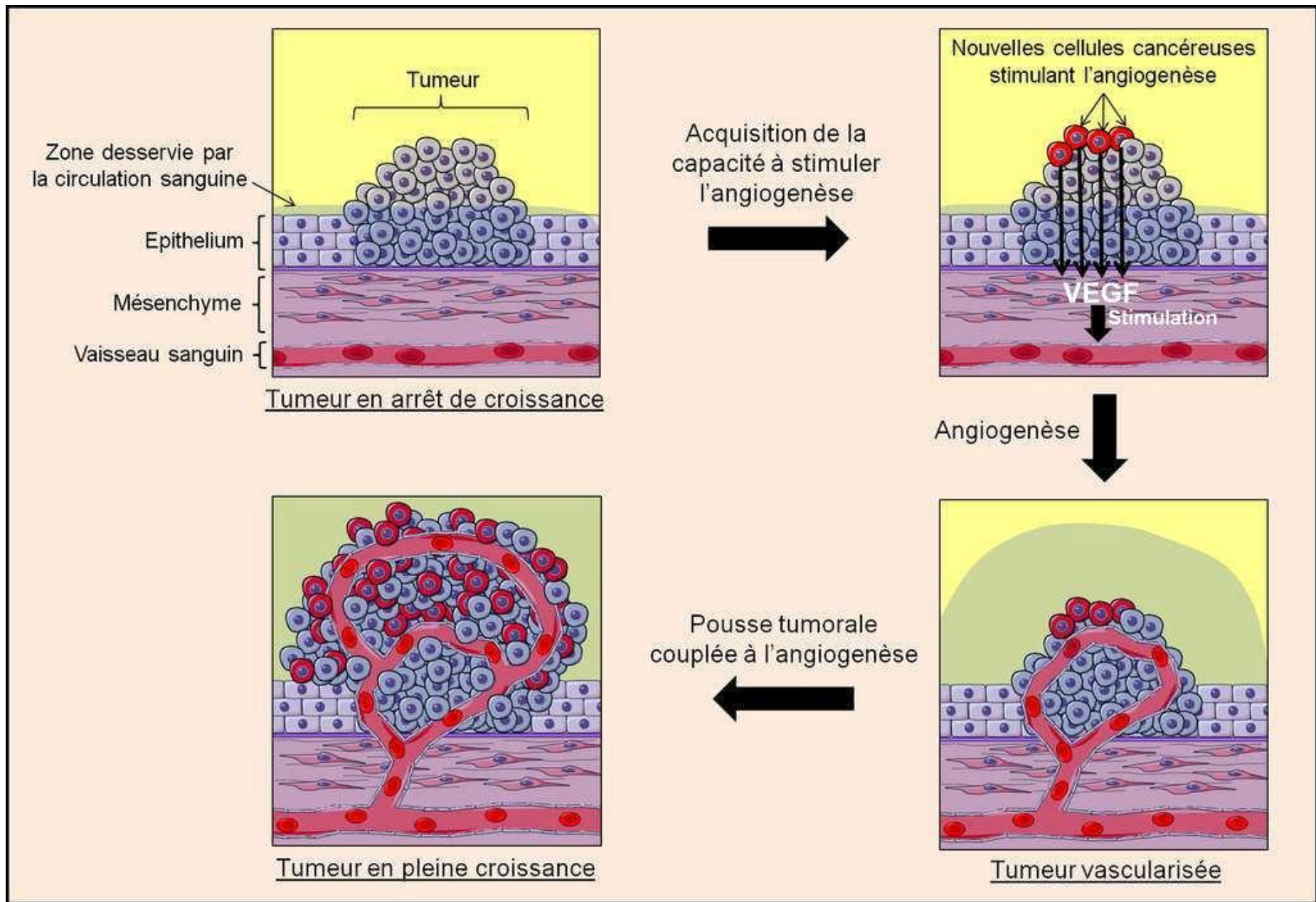
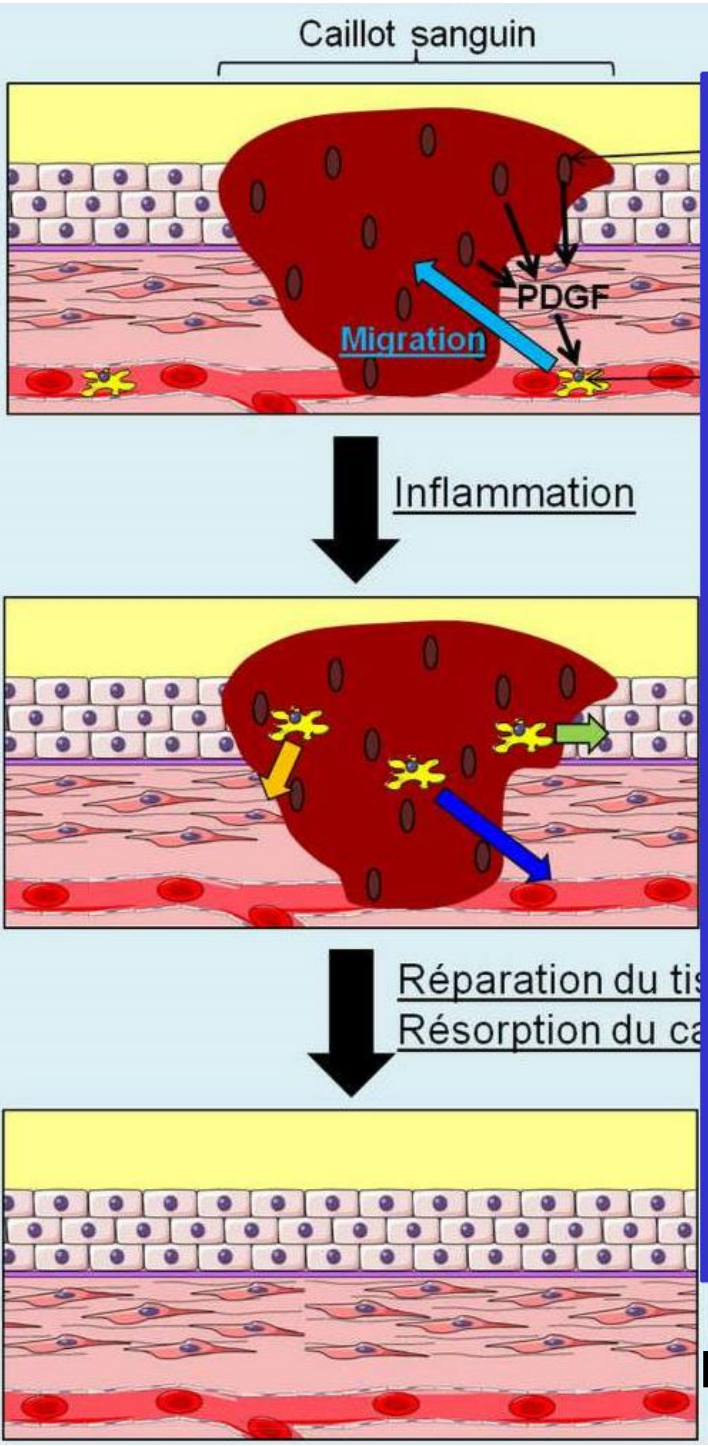


Figure 08. L'angiogenèse tumorale.

8. Évolution de la tumeur: l'inflammation pro-tumorale

- L'inflammation est déclenchée à chaque fois qu'un tissu subit une agression.
 - favoriser la reconstruction des tissus lésés.
 - Cet aspect de l'inflammation est détourné par la tumeur → stade plus avancé.



Blessure -> un caillot sanguin + les plaquettes stimulent l'inflammation (en recrutant des macrophages).

Les macrophages sécrètent des protéines -> reconstruction du tissu lésé:

l'EGF (reconstruire le tissu épithélial), les MMP (remodeler la matrice extracellulaire) et le VEGF (revasculariser la zone reconstruite).

Figure 9. Inflammation causée par une blessure⁸⁶.

Les métalloprotéases (MMP) remodelent la matrice extracellulaire (*ciment entourant chacune de nos cellules*)

→ permettre l'infiltration des cellules qui reconstruisent le tissu :

- cellules endothéliales pour construire de nouveaux vaisseaux sanguins ;
- cellules épithéliales pour reconstruire l'épithélium ;
- cellules du système immunitaire pour défendre le tissu.

Lors de l'inflammation, l'angiogenèse est stimulée pour revasculariser le tissu lésé.

D'autre part, la prolifération et la survie des cellules présentes sur le site de l'inflammation sont favorisées par des facteurs de croissance, comme l'EGF, sécrétés par les macrophages pour que la zone endommagée du tissu soit réparée le plus rapidement possible.

Une fois que la zone lésée est correctement réparée, le processus inflammatoire cesse → équilibre biologique du tissu.

L'inflammation protumorale

L'inflammation: avantage pour la tumeur.

→ une part importante du processus inflammatoire est dédiée à la reconstruction du tissu → mécanismes intervenant aussi dans la tumorigenèse.

→ l'inflammation tumorale est induite par des facteurs inflammatoires sécrétés par les cellules tumorales, tel que le PDGF qui recrute des macrophages au sein de la tumeur (Fig. 10) + elle se comporte ainsi comme un puissant promoteur tumoral: elle permet une progression

plus rapide de l'oncogenèse.

→ La prolifération et la survie qui sont déjà suractivées dans les cellules cancéreuses, sont stimulées par l'inflammation.

→ L'angiogenèse, qui est absolument nécessaire pour la croissance de la tumeur, est induite par l'inflammation. En dégradant la matrice extracellulaire, les macrophages favorisent l'infiltration des cellules cancéreuses dans le tissu sain, ce qui peut favoriser la progression de l'oncogenèse vers un stade invasif.

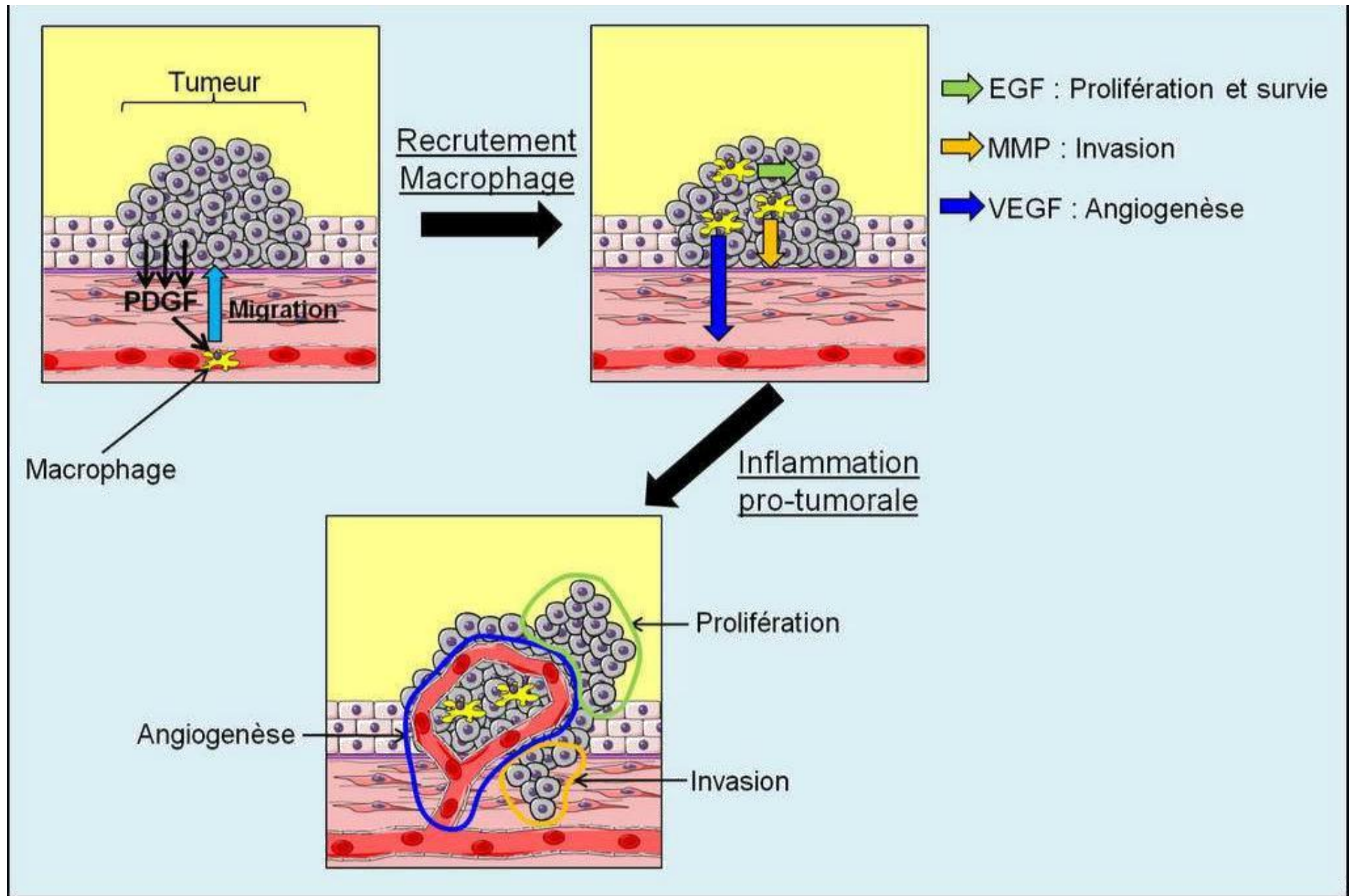


Figure 10. L'inflammation protumorale.

TOUTEFOIS, l'inflammation peut agir contre la tumeur puisqu'elle permet le recrutement de cellules du système immunitaire dont certaines sont chargées d'éliminer les cellules cancéreuses.

Pour détourner l'inflammation à son avantage, la tumeur peut créer un environnement local, appelé le microenvironnement tumoral: défavorise la réponse immunitaire anti-tumorale.

Inflammation/micro-environnement tumoral

- À l'échelle du tissu, la tumeur n'est pas simplement un amas de cellules cancéreuses mais un ensemble de cellules cancéreuses et de cellules saines, associées à la tumeur qui contribuent à son développement, comme les cellules endothéliales, les macrophages et les fibroblastes.
- Cette association de différentes cellules forme un environnement complexe qui évolue en fonction du comportement des cellules qui le composent : c'est le microenvironnement tumoral.
- Les cellules saines associées à la tumeur contribuent de façon essentielle au développement d'une tumeur en lui apportant des fonctions que les cellules cancéreuses ne possèdent pas ou en stimulant des capacités que les cellules cancéreuses ont acquies.

Par exemple les cellules **endothéliales** permettent la **vascularisation** de la tumeur, et les **macrophages** stimulent la **prolifération** et la **survie** des cellules cancéreuses.

Le recrutement des cellules saines au sein de la tumeur s'effectue grâce à des facteurs sécrétés par les cellules cancéreuses qui attirent naturellement des cellules saines vers la tumeur, comme le VEGF qui permet la vascularisation de la tumeur en stimulant les cellules endothéliales.

L'inflammation provoquée par les cellules cancéreuses facilite aussi le recrutement de cellules qui aident à faire progresser l'oncogenèse.

L'inflammation occupe donc une position importante dans la mise en place du microenvironnement tumoral qui est décisif pour la progression de l'oncogenèse.

9. Cancer et immunité

Dans notre organisme, le système immunitaire est chargé d'éliminer les micro-organismes intrusifs mais aussi les cellules qui changent d'identité, comme les cellules tumorales.

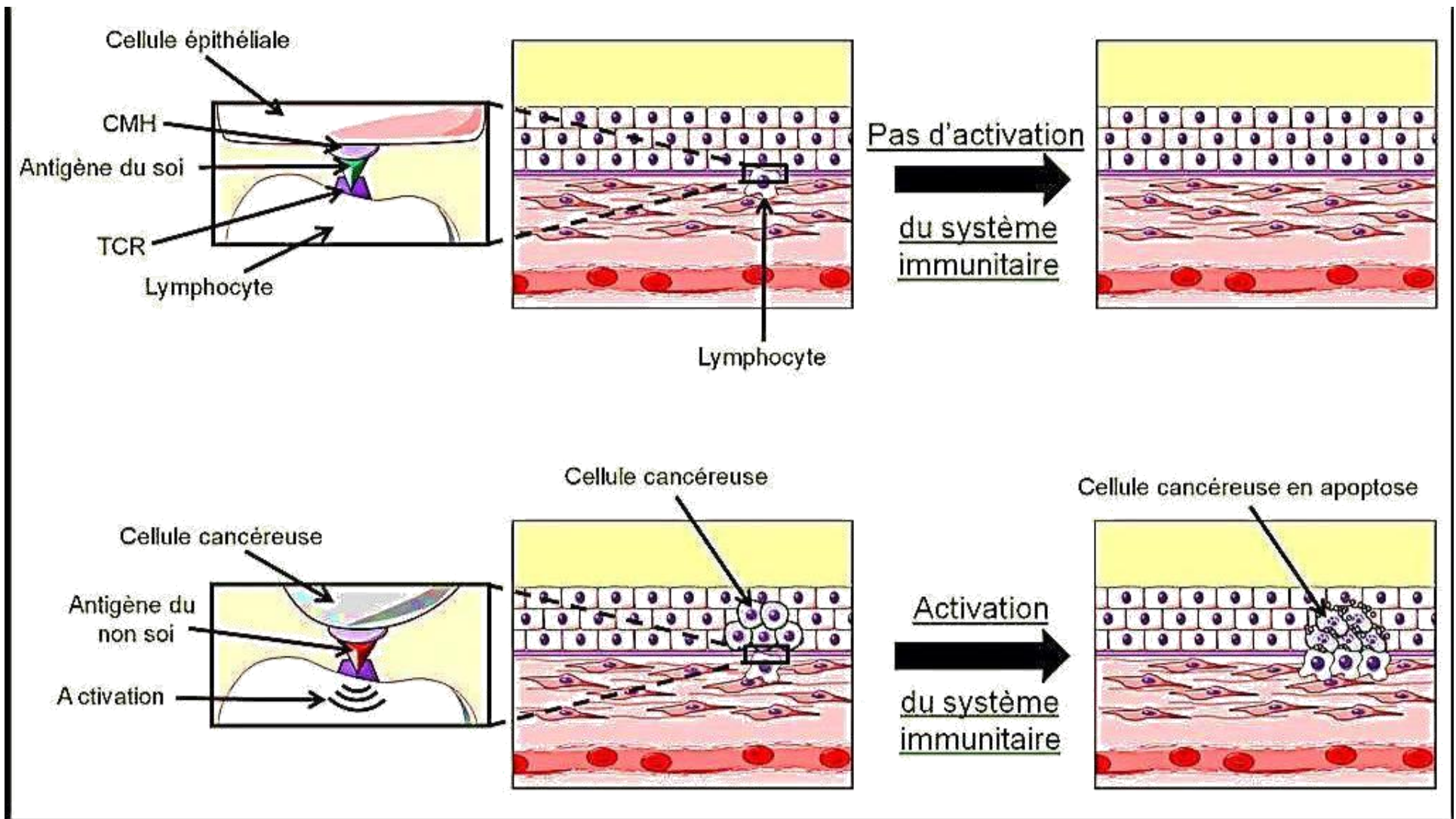


Figure 11. La surveillance du système immunitaire.

Un antigène du soi d'une cellule normale : pas de réaction immunitaire.

Un antigène du non-soi comme ceux présentés par les cellules Cancéreuses : réaction immunitaire qui active la destruction de toutes les cellules qui présentent cet antigène à leur surface.

La surveillance des tissus par le système immunitaire

Les cellules de notre organisme sont contrôlées en permanence par le système immunitaire qui est le système de défense de notre corps, chargé de surveiller si des cellules sont infectées par un organisme pathogène ou si elles sont cancéreuses.

Cette surveillance s'effectue grâce à la présentation de fragments de molécules présentes dans la cellule: les antigènes (Figure 11). Les antigènes, positionnés à la surface de la cellule sur une protéine de présentation des antigènes: le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), sont présentés aux cellules du système immunitaire.

- Une cellule saine présente à sa surface des antigènes qui sont reconnus comme appartenant à notre organisme.
 - Cette reconnaissance peut être effectuée par les lymphocytes effecteurs du système immunitaire grâce à un récepteur à leur surface : le TCR (*T Cell Receptor* : récepteur des lymphocytes). Ces antigènes sont appelés les antigènes du soi.
- Si une cellule est cancéreuse, une partie des antigènes qu'elle présente provient de molécules mutées. Ce sont des antigènes du non-soi qui sont reconnus par les lymphocytes effecteurs comme étrangers à notre organisme. Les lymphocytes effecteurs sont alors activés contre les cellules cancéreuses et ils éliminent les cellules cancéreuses reconnues.

Les mécanismes d'échappement de la réponse immunitaire

Différentes façons d'échappement.

Des cellules cancéreuses ne produisent plus le CMH, ce qui cause une absence de présentation d'antigènes à leur surface (Figure 12).

Du point de vue du système immunitaire, ces cellules cancéreuses deviennent invisibles et ne peuvent plus être éliminées par les lymphocytes effecteurs.

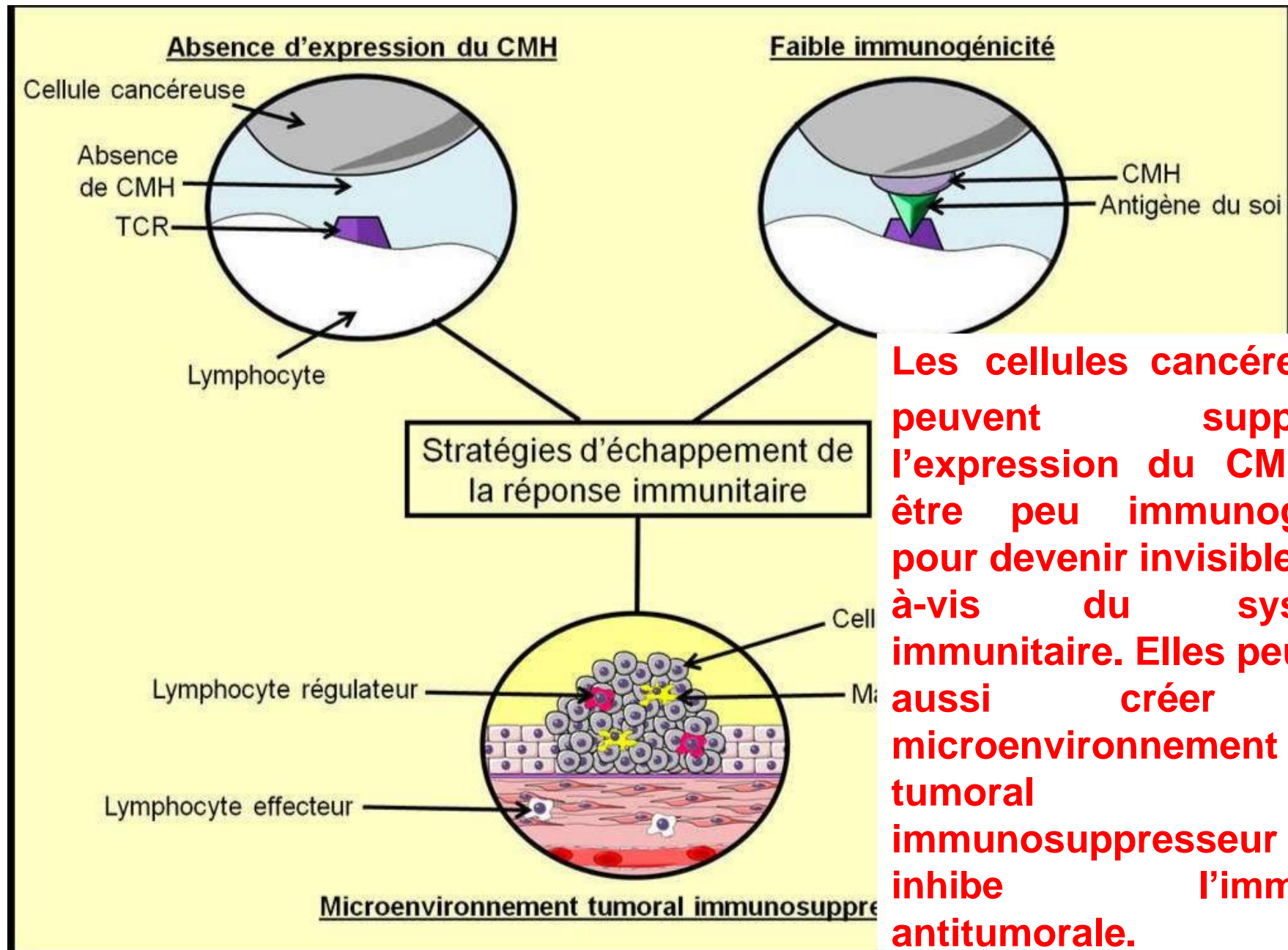


Figure 12. Échappement de la réponse immunitaire par les cellules cancéreuses.

- Une tumeur est hétérogène puisqu'elle est composée de plusieurs populations de cellules cancéreuses. Certaines cellules cancéreuses peuvent être peu immunogènes, c'est-à-dire qu'elles ont une faible capacité à activer le système immunitaire car elles présentent peu ou pas d'antigènes du non-soi à leur surface. Elles présentent surtout des antigènes du soi. Par conséquent, ces cellules ont une plus forte capacité à échapper à la surveillance du système immunitaire.
- Les cellules cancéreuses peuvent aussi échapper à la surveillance du système immunitaire en empêchant sa mobilisation contre la tumeur. Dans ce cas, la tumeur génère un microenvironnement immunosuppresseur, qui empêche son infiltration par les cellules du système immunitaire responsables de la reconnaissance et de la mort des cellules cancéreuses.

10. L'invasion tumorale

- caractéristique déterminante des tumeurs malignes
- dépend principalement de leur capacité de migration.
- Une tumeur devient maligne dès qu'elle détient un pouvoir invasif.
- En clinique, c'est à partir de ce stade qu'on considère véritablement qu'on est en présence d'un cancer.

La migration des cellules cancéreuses

- Les cellules épithéliales dont sont issues les cellules cancéreuses sont liées entre elles, et elles sont fixées à la matrice extracellulaire qui les entoure grâce à l'E-cadhérine, ce qui les maintient immobiles.
- L'E-cadhérine est une protéine suppresseur de tumeur importante qui empêche les cellules cancéreuses de devenir invasives. Les cellules mésenchymateuses quant à elles ne sont pas liées entre elles, elles sont fixées à la matrice extracellulaire grâce à la N-cadhérine qui leur permet d'être mobiles et de se déplacer dans le tissu.
- Lorsqu'une blessure survient, les cellules épithéliales contribuent à la réparation du tissu en colonisant la plaie pour reconstruire le tissu lésé.

- Pour devenir mobiles, les cellules épithéliales effectuent une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) qui les transforme temporairement en cellules mésenchymateuses pour qu'elles puissent migrer sur le site de la blessure (Figure 13).
- Une fois que les cellules sont sur le site lésé, elles effectuent une transition mésenchymoépithéliale (MET) qui les retransforme en cellules épithéliales pour pouvoir reconstruire l'épithélium endommagé.

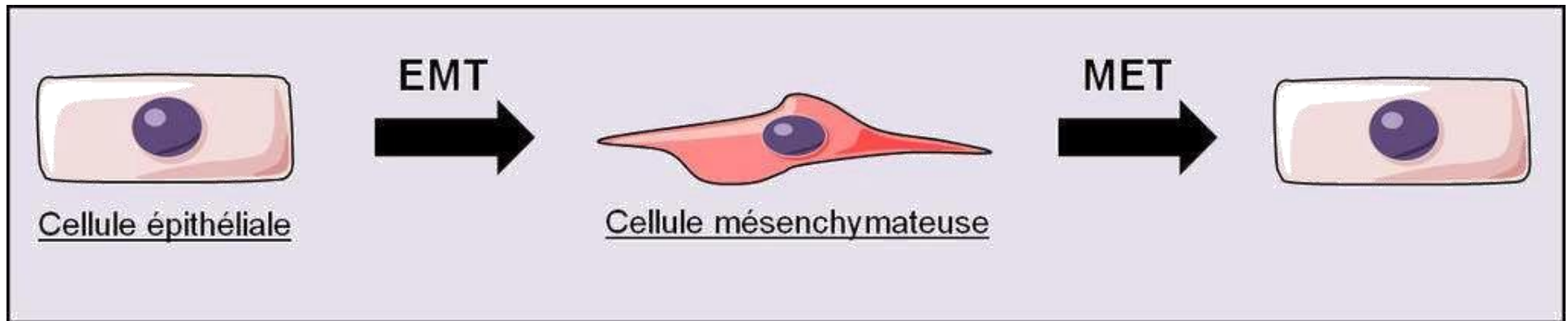


Figure 13. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).

- L'EMT attribue transitoirement à une cellule épithéliale les caractéristiques d'une cellule mésenchymateuse.
- La réversion de l'EMT s'appelle la transition mésenchymoépithéliale (MET) qui permet à la cellule de retrouver ses caractéristiques de cellule épithéliale.

- Les cellules cancéreuses utilisent ce processus naturel de transformation cellulaire pour acquérir la capacité de migration et se déplacer jusqu'au mésenchyme.
- Le signal qui participe au déclenchement de l'EMT est le facteur transformant $TGF\beta$ (*Transforming Growth Factor beta*) qui est produit par les macrophages et les fibroblastes de la tumeur, mais il peut aussi être produit par les cellules cancéreuses.
- D'autres moyens d'invasion existent comme l'invasion collective, mais l'EMT est un mécanisme majeur de l'invasion tumorale.

L'invasion des tumeurs

- Les macrophages associés à la tumeur sécrètent des métallo-protéases (MMP) qui sont des enzymes dégradant les protéines de la matrice extracellulaire mais aussi celles de la membrane basale (Fig. 14).

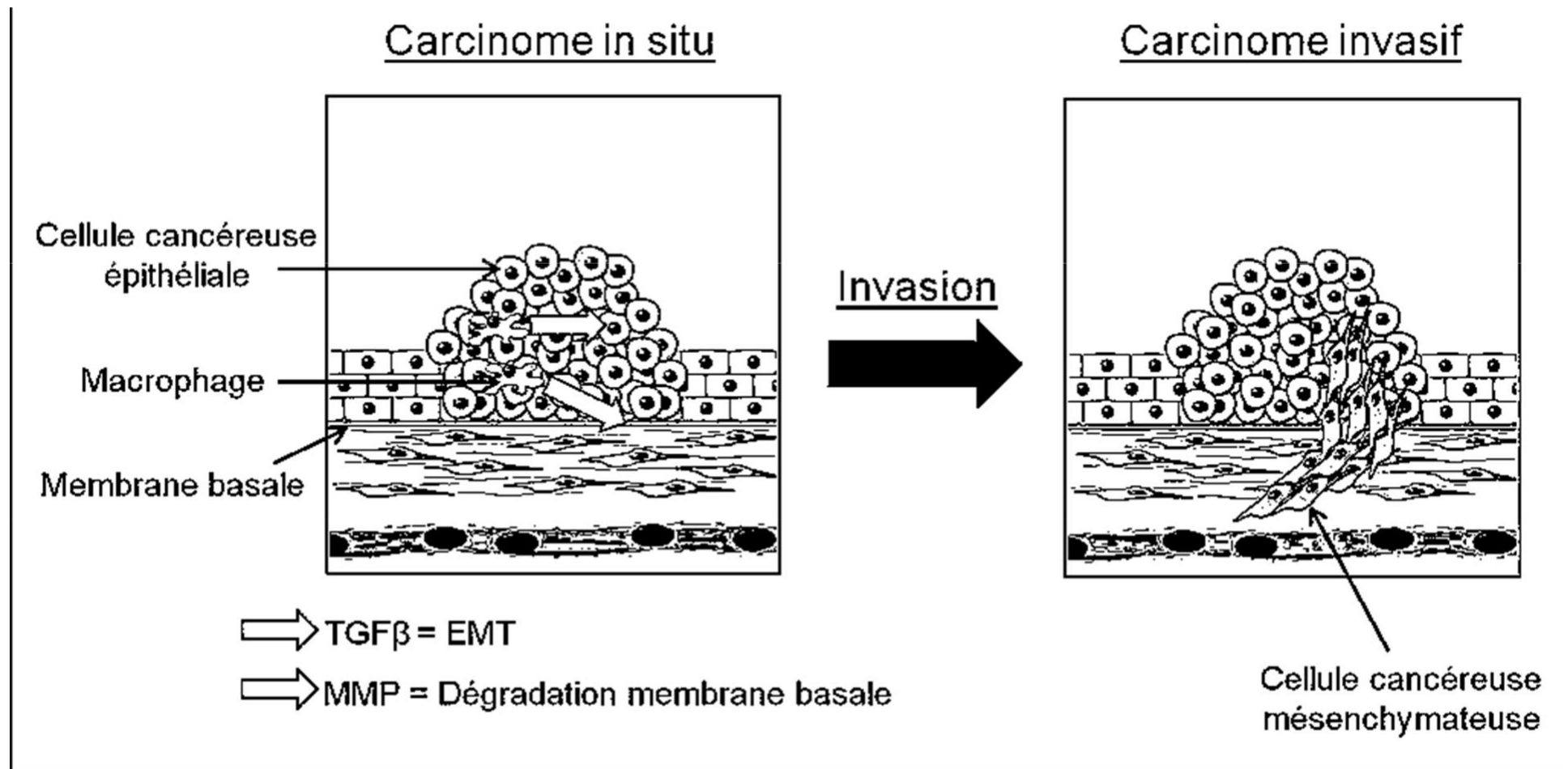


Figure 14. L'invasion tumorale.

Les fibroblastes et macrophages (associés à la tumeur) sécrètent le facteur transformant **TGFβ** qui induit l'**EMT** chez les C. cancéreuses épithéliales. En parallèle, la sécrétion de MMP par les macrophages et les cellules cancéreuses provoque la rupture de la membrane basale et l'invasion du **mésenchyme** par les cellules cancéreuses ayant effectué l'**EMT** (cellules cancéreuses mésenchymateuses).

- Les cellules cancéreuses peuvent aussi faire l'acquisition de la capacité à dégrader la membrane basale en exprimant des métalloprotéases.
- La sécrétion de MMP favorise l'infiltration des cellules dans les tissus en remodelant la matrice extracellulaire ce qui facilite le passage des cellules cancéreuses et leur migration.
- La migration vers le mésenchyme des cellules cancéreuses qui ont effectué l'EMT, associée à la dégradation de la membrane basale, entraîne sa rupture, ce qui classe le carcinome au stade invasif.

- Une fois que les cellules cancéreuses sont parvenues à passer la membrane basale qui les maintenait séparées du mésenchyme, elles peuvent migrer à proximité des vaisseaux sanguins qui pourront leur permettre d'atteindre un nouveau tissu lors du processus métastatique.

11. Le cancer métastatique

- Le stade métastatique est le dernier stade de l'oncogénèse. Le cancer métastatique est le plus agressif et le plus menaçant pour la vie de l'individu.
- Après que les cellules cancéreuses ont acquis la capacité d'envahir les tissus environnants, les vaisseaux sanguins ainsi que les vaisseaux lymphatiques sont accessibles aux cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses pénètrent dans ces vaisseaux, sont disséminées dans l'organisme par les réseaux vasculaires et forment, à distance de la tumeur primaire, des

métastases dans de nouveaux organes¹¹¹.

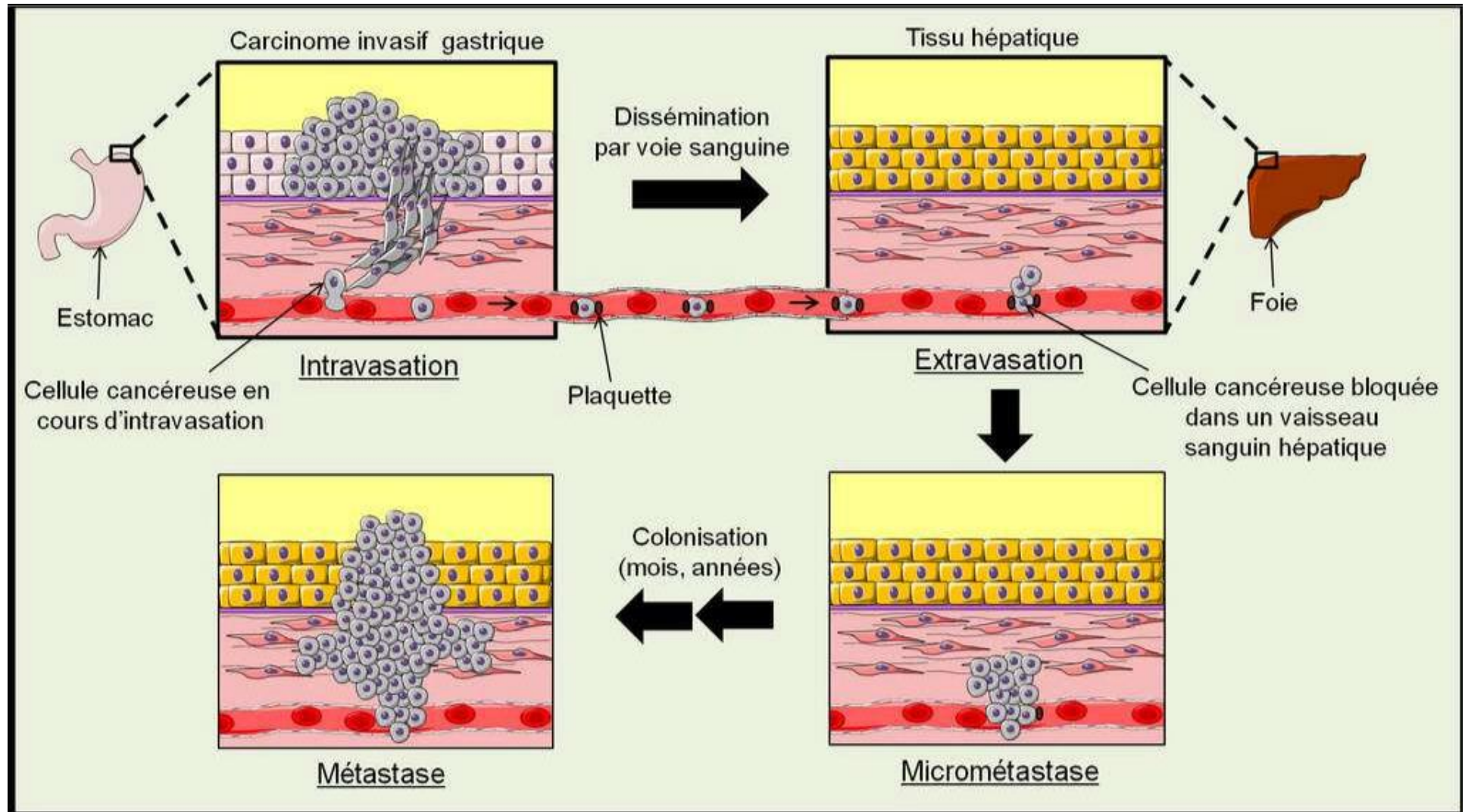


Figure 13. Le processus métastatique.

L'intravasation

- L'entrée des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins s'appelle l'intravasation (Figure 13).
- Le passage des cellules cancéreuses dans la circulation sanguine nécessite la dégradation de la paroi d'un vaisseau sanguin pour qu'elles puissent y pénétrer. Cette étape peut être facilitée par les macrophages associés à la tumeur qui ouvrent un passage dans un vaisseau sanguin pour les cellules cancéreuses.
- Elles peuvent aussi pénétrer dans la circulation sanguine en empruntant le réseau vasculaire anarchique de la tumeur. En effet, le réseau vasculaire tumoral est malformé et constitué de vaisseaux présentant des fuites, ce qui facilite le passage des cellules cancéreuses dans ces vaisseaux.

- Chez la souris, on sait que lorsque l'animal porte une tumeur invasive d'un gramme, environ un million de cellules cancéreuses passent dans la circulation sanguine chaque jour. Cela veut dire que l'intravasation est très fréquente dans les cancers invasifs et qu'elle n'est pas l'étape limitant la dissémination métastatique.

L'extravasation

- Dans la circulation sanguine, les cellules cancéreuses sont soumises à de fortes pressions hydrodynamiques qui peuvent les tuer. Elles peuvent s'entourer de plaquettes leur permettant de survivre aux contraintes physiques de la circulation sanguine.
- Lorsque les cellules cancéreuses arrivent à des capillaires sanguins qui perfusent un organe, elles se bloquent car leur diamètre est trop important pour arriver à passer. En effet, elles sont plus grosses que le diamètre des capillaires sanguins et les plaquettes qui les entourent gênent d'autant plus ¹¹⁴leur passage.

- Après s'être bloquées dans un capillaire sanguin d'un organe, les cellules cancéreuses peuvent proliférer au sein de ce capillaire et le rompre. Elles sortent alors de la circulation sanguine et rejoignent le tissu constituant l'organe touché : cela s'appelle l'extravasation.

La colonisation

- L'environnement du nouveau tissu dans lequel sont les cellules cancéreuses n'est pas le même que celui de la tumeur dont elles proviennent. Ce nouvel environnement n'est pas favorable à la pousse tumorale et le petit groupe de cellules cancéreuses métastatiques forme une petite tumeur invisible appelée une micrométastase.

- Pour former une métastase, ces cellules doivent s'adapter au nouveau tissu ce qui leur prend beaucoup de temps : ce processus de formation de la métastase s'appelle la colonisation.
- En clinique, il arrive que des métastases apparaissent plusieurs mois ou années après l'excision d'une tumeur chez un patient, bien qu'au moment de son opération aucune autre tumeur n'était détectable. Cela montre qu'au moment de l'excision de la tumeur, les micrométastases étaient déjà en place, et qu'elles ont mis plusieurs mois ou années à s'adapter à leur environnement pour former des métastases.
- Ce phénomène d'adaptation des cellules cancéreuses métastatiques à leur nouvel environnement est le facteur limitant la dissémination métastatique. Selon l'endroit où émerge le cancer, certains organes vont être plus favorables pour le développement des métastases car ils fournissent dès le départ un environnement plus avantageux aux cellules cancéreuses.

- Par exemple pour les cancers du sein, les sites de métastases sont préférentiellement les os et les poumons tandis que pour les cancers du côlon, les métastases au niveau du foie sont plus fréquentes.

Le danger que représentent les métastases

- Une tumeur menace la fonctionnalité de l'organe qu'elle touche par son développement anarchique. La pousse tumorale écrase les tissus sains de l'organe, la physionomie de l'organe est compromise ce qui perturbe sa fonction.

Par exemple:

- les tumeurs du côlon peuvent obstruer le passage du contenu digestif,
- les tumeurs hépatiques et pancréatiques empêchent la sécrétion des sucs digestifs par le foie et le pancréas,
- les tumeurs cérébrales peuvent diminuer l'alimentation du cerveau par la circulation sanguine en compressant le tissu cérébral ce qui perturbe les fonctions cérébrales.

Les métastases perturbent plusieurs fonctions vitales à la fois en se développant au niveau de plusieurs organes en même temps. Par conséquent, le cancer métastatique est nettement plus menaçant pour la vie de l'individu que le cancer *in situ* qui, quant à lui, ne touche qu'un seul organe. Les métastases sont responsables d'environ 90 % des décès causés par le cancer.

3. Système d'analyse de l'oncogenèse

1. Méthodes d'étude *in vitro* :

Les tests *in vitro* sont des outils performants pour réaliser des criblages d'activité de substances environnementales capables de perturber les fonctions endocrines. Il existe de nombreux tests *in vitro*, certains permettent de caractériser l'activité d'une substance vis-à-vis d'un récepteur hormonal (mesure biochimique de la liaison à un récepteur, étude de l'expression de gènes cibles endogènes ou rapporteurs dans des lignées cellulaires), d'autres permettent de caractériser l'effet vis-à-vis d'un paramètre de la fonction de reproduction (apoptose ou prolifération des cellules issues d'un organe participant à la reproduction, dosage des taux d'hormones sexuelles sécrétées par des cellules endocrines). Ces tests permettent de mesurer une activité *in vitro* mais il est ensuite nécessaire de confirmer cette activité par des tests *in vivo*.

1.1 Méthodes biochimiques mesurant la liaison à un récepteur nucléaire

Parmi les méthodes biochimiques, le test le plus répandu est celui de la compétition de liaison pour un ligand radiomarqué au récepteur nucléaire. La source de récepteur peut

être du récepteur extrait à partir d'organes (utérus d'agnelle), de cellules (lignée de cancer du sein MCF-7) ou recombinant produit dans *E. coli* ou dans baculovirus pour les ER, AR, PPAR ou TR. Le ligand radioactif est de l'oestradiol pour les ER, du R1881 (méthyltriénolone) ou de la dihydrotestostérone pour AR, de la rosiglitazone pour PPAR α ou de l'hormone thyroïdienne pour TR. Ces ligands sont commercialisés sous forme tritiée. Le principe de la technique consiste à mesurer le déplacement du ligand radioactif lié au récepteur par la molécule à tester. L'expérience permet de calculer une affinité relative (en comparaison avec celle du ligand de référence) pour le récepteur. Elle renseigne donc sur l'affinité mais pas sur la nature agoniste ou antagoniste de la molécule. Ces tests sont actuellement validés ou en cours de validation par l'ECVAM (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*) ou l'EPA (*US Environmental Protection Agency*).

Les récepteurs nucléaires selon qu'ils sont liés à une molécule agoniste ou antagoniste adoptent une conformation agoniste ou antagoniste et lient soit des facteurs d'activation de la transcription soit des facteurs de répression. Des techniques fluorescentes permettent également d'étudier l'interaction entre un récepteur et des petits peptides mimant ces coactivateurs ou ces corépresseurs. Il est ainsi possible de déterminer si une molécule est agoniste ou antagoniste par ces techniques qui ne sont pas encore validées mais sont largement utilisées par l'industrie pharmaceutique. L'inconvénient majeur des techniques biochimiques est qu'elles ne permettent pas de mesurer l'activité de perturbation endocrine de métabolites des substances testées.

1.2 Méthodes mesurant des effets cellulaires

1.2.1 Apoptose et fragmentation de l'ADN

L'apoptose peut être mesurée par de nombreuses méthodes, cytométrie de flux, migration en gel d'agarose (échelle d'ADN), immunohistochimie, Western Blot, dosage d'activités enzymatiques (caspases). Quelques techniques sont couramment employées. Au sein des tissus, l'apoptose peut être recherchée par la détection immunologique des formes clivées/activées des caspases, protéases initiatrices ou exécuteurs de l'apoptose. Par exemple, la détection immunocytochimique de la caspase-3 clivée, sert couramment à mettre en évidence la présence de cellules apoptotiques. Ceci permet par exemple de connaître le taux (pourcentage) d'un type cellulaire entré en apoptose. L'activation d'autres caspases (8 ou 9) permet de raffiner l'étude en précisant les voies apoptotiques activées : intrinsèques ou extrinsèques. La recherche de l'activation de caspases peut également être effectuée par Western Blot, qui permet de visualiser le clivage activateur de ces enzymes ou par la mesure de l'activité enzymatique des caspases à l'aide de substrats fluorescents. Cependant, dans ces cas il est difficile de préciser le type cellulaire atteint au sein de tissus généralement hétérogènes. Une autre façon de mesurer l'apoptose est la détection de la fragmentation de l'ADN. Ceci est couramment réalisé par la technique Tunel (*Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling*) qui marque les extrémités 3'OH libres de l'ADN. La technique Tunel détecte la dernière étape de l'apoptose et peut se pratiquer sur des coupes de tissus.

1.2.2 Mesure de la prolifération cellulaire

Le cycle cellulaire est constitué par la succession de quatre phases : G1, S, G2 **172** et M. La prolifération cellulaire est fréquemment mesurée dans des lignées cellulaires ou au sein d'un tissu par la détection immunologique de PCNA (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*), Ki67, pRb, pH3, p27, p21 ou par la mesure de l'incorporation de BrdU (5, bromo-desoxy-uridine). Dans la plupart des cas, l'index de prolifération est défini comme le pourcentage des cellules, d'un même type cellulaire présentant un marquage pour l'un de ces antigènes. Ces marqueurs sont fréquemment utilisés en oncologie. Le BrdU est un analogue de thymidine qui s'incorpore au cours de la phase S, phase de réplication de l'ADN. Ki67 et PCNA sont des marqueurs de cellules en prolifération : PCNA est une protéine qui fait partie du complexe de réplication de l'ADN, le réplisome ; Ki67, est un facteur nucléaire exprimé tout au long du cycle cellulaire mais absent des cellules en quiescence. La pH3 ou phospho-histone H3 correspond à l'histone 3 phosphorylée. Cette phosphorylation se produit au moment de la phase M, phase de division, du cycle cellulaire. La détection de pH3 permet donc de détecter les cellules mitotiques. La pRb ou protéine du rétinoblastome bloque le cycle cellulaire en phase G1 en séquestrant le facteur de transcription E2F. Enfin, p21 et p27 sont également des freins cellulaires en relation avec les complexes cyclines/CDK.

1.2.3 Dosages hormonaux RIA/ELISA

Les dosages hormonaux concernant les principaux stéroïdes sont fréquemment effectués sous forme de dosage radio-immunologique (RIA), mettant en compétition un stéroïde « froid » avec le même stéroïde sous une forme marquée, radioactive pour un anticorps spécifique. Ces méthodes ont généralement de bonnes sensibilités, de l'ordre de quelques ng/ml. Des dosages sans compétition, dans lesquels l'anticorps est en excès sont également possibles.

Depuis quelques années, l'utilisation de la radioactivité tend à diminuer et est remplacée par des dosages reposant sur l'activité enzymatique (Elisa) ou sur la fluorescence. Pour la mesure de la testostérone, une donnée importante est de savoir si la mesure est effectuée à partir du plasma ou dans le testicule même. En effet, les taux de testostérone intra-testiculaire sont beaucoup plus importants que les taux circulants et également moins variables.

1.2.4 Technique Comet : mesure des dommages/réparation de l'ADN

Les dommages à l'ADN peuvent être mesurés par la technique Comet. Cette méthode est fréquemment appliquée aux spermatozoïdes dans lesquels l'intégrité de l'ADN est primordiale pour la transmission d'une information génétique de bonne qualité à la génération suivante. La technique Comet (ou *single cell gel electrophoresis*) repose sur la capacité à « dérouler » l'ADN nucléaire dans des conditions de pH élevé puis une électrophorèse permettra de faire sortir les brins d'ADN brisés. Ces brins forment alors une queue d'un seul côté de la tête (noyau) qui donne ainsi l'image caractéristique de « comète ». L'ADN est alors quantifié à l'aide d'un logiciel d'analyse d'image qui détermine la quantité d'ADN qui a migré à la « queue » et l'ADN restant à la « tête ».

2. Le rôle des techniques nucléaires

Les techniques nucléaires ont apporté une contribution très importante aux études de diagnostic. Elles constituent en particulier un moyen pratique de détecter les indicateurs tumoraux et de visualiser les tumeurs par des tests *in vitro* et *in vivo* réalisés à l'aide de radionucléides.

Détection des indicateurs tumoraux. Les indicateurs tumoraux comprennent un certain nombre de substances sécrétées par nombre de tumeurs, certaines faisant exception. Ces substances sont libérées dans l'appareil circulatoire: leur présence ou leur degré de concentration peuvent signaler l'existence d'une tumeur. Certaines d'entre elles sont des substances chimiques normalement sécrétées par le corps («indicateurs eutopiques»).

Une augmentation de leur concentration peut signaler la présence de tumeurs malignes. C'est ainsi que la calcitonine, lorsqu'on la trouve en quantités élevées, en particulier après stimulation à la Pentagastrine, est un bon indicateur biochimique pour le diagnostic précoce du cancer médullaire de la thyroïde. Il en va de même pour l'hormone adrénocorticotrope (ou adrénocorticotrophine (ACTH)). D'autres indicateurs biochimiques peuvent être «ectopiques». Ils sont produits sur des sites inhabituels lorsqu'il y a cancer. L'adrénocorticotrophine est normalement sécrétée par l'hypophyse, mais on en trouve des concentrations élevées en cas de cancer des bronches ou de certains autres organes.

Il existe aussi des indicateurs appelés «oncofoetaux ». Normalement présents à différents stades de la vie embryonnaire et foetale, ils peuvent subsister à de faibles concentrations chez les adultes, mais réapparaissent en grandes quantités sur certaines tumeurs malignes (par exemple, l'alpha-foeto-protéine (AFP) et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA)). Le dernier groupe peut être rangé dans la catégorie des «mutationnels». Il inclue notamment la paraprotéine (myélomes) et une mutation de la protéine P53 (cancers des bronches et du colon). On dispose habituellement d'environ deux douzaines d'indicateurs de tumeurs détectables par radio-immunodosage: AFP, choriogonadotrophine /3 (HCG), microglobuline 0-2, CA 15-3, CA 19-9, CA-50, CA-125, antigène carcino-embryonnaire (CEA), Cortisol, gastrine, HGH, insuline, MCA, néoptérine, NSE, PAP, prolactine, PSA, PTH, SCC, TCT, TG et TPA. Malheureusement, dans leur très grande majorité, ces indicateurs ne sont pas spécifiques d'un organe ou d'une maladie précise. Ils ne sont pas sécrétés uniquement par un seul et même organe. C'est ainsi qu'on retrouve des quantités élevées de CEA dans les tumeurs du tractus gastro-intestinal, du sein, du poumon, des ovaires et de la thyroïde. Si, pour plus de 80% des cancers ovariens, les concentrations de CA-125 sont élevées, elles le sont aussi en cas de maladies inflammatoires du pelvis, d'endométriose, de cirrhose et de pancréatite. Les indicateurs tumoraux ne sont pas non plus spécifiques des affections malignes. Cela est dû au fait qu'ils sont produits par des tissus normaux ou ayant

subi des modifications bénignes. Par exemple, l'antigène spécifique de la prostate peut être sécrété aussi bien par une prostate normale en cas d'hyperplasie bénigne que par une prostate cancéreuse.

Les techniques les plus couramment utilisées pour la détection *in vitro* et la mesure des indicateurs tumoraux contenus dans les fluides biologiques se fondent sur l'étude des réactions entre l'indicateur lui-même, qui sert d'antigène, et l'anticorps correspondant. Un bon exemple serait le CA-125, antigène du cancer. Son déterminant antigénique est reconnu par l'anticorps monoclonal OC-125 obtenu en utilisant une souche de cellules de cancer ovarien (OVCA 433) comme immunogène. Les réactions antigène-anticorps peuvent être étudiées par des méthodes non isotopiques comme les dosages immuno-enzymologiques (ELISA), où l'on se sert d'un enzyme pour évaluer le résultat final de la réaction ou le pourcentage d'antigène lié à l'anticorps. Cependant, les méthodes radio-isotopiques — radio-immunodosage (RIA) ou le plus souvent dosage radio-immunoradiométrique (IRMA) — offrent de nombreux avantages en termes de sensibilité, de précision, de commodité et de coût. Ce sont des méthodes micro-analytiques qui dépendent essentiellement de la réaction entre la substance que l'on souhaite détecter ou mesurer (analyte), dans le cas qui nous intéresse ici un antigène, et un agent de liaison approprié (réactif), en l'occurrence un anticorps monoclonal. En marquant, au moyen d'un radionucléide approprié (généralement de l'iode 125), l'antigène (méthode RIA) ou l'anticorps (méthode IRMA), on parvient à déterminer le taux d'occupation des sites de liaison à la fin de la réaction. On peut dire que ce sont là en fait des méthodes de choix applicables à tous les indicateurs tumoraux, quelle que soit leur nature.

Visualisation d'organes: Dans ce domaine aussi, les méthodes faisant appel à des radionuclides sont utilisées en association avec d'autres techniques non isotopiques comme la radiographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie à résonance magnétique. Les radionucléides capables de se localiser très nettement sur la tumeur après administration par voie intraveineuse sont très peu nombreux. Ils se limitent semble-t-il à l'iode 131

(cancer différencié de la thyroïde après ablation de cette glande) et à l'iode 131 MIBG (tumeurs du tissu chromaffine (phaeochromocytomes, neuroblastomes et paragangliomes)).

Chapitre II

1. Les modèles animaux de cancer

La première réglementation concernant l'expérimentation animale en Europe a été établie en 1876, Les animaux ont été utilisés dans les études et la recherche depuis des milliers d'années dans l'histoire humaine Le modèle animale c'est un organisme vivant avec un processus pathologique naturellement acquis ou induit, qui plus ou moins ressemble au même phénomène pathologique humain.

Les modèles animaux ont été utilisés dans de nombreux domaines biologiques classés comme la suit :

- Modèles naturels (spontanés).**
- Modèles orphelins.**
- Modèles induit par voies expérimentales (chimique.....).**

-Modèles génétiquement modifiés.

-Modèles négatifs.

Le modèle animale de cancer : un modèle le quel on peut étudier un cancer spontané ou induit chez certaines animales a condition être similaire à l'homme

1.2. Choix d'un modèle animale de cancer:

Le choix d'un modèle animale doit être raisonné et être fondamental dans la validité de l'extrapolation qui sera faite à l'homme. En fonction des objectifs recherchés, il faudra veiller au choix de l'espèce animale utilisée (souris immunocompétentes ; Nude, le rat, le hamster doré, le lapin et de sa place dans la classification des espèces ainsi qu'au choix des méthodes expérimentales employées. Un modèle animale de caner doit être :

➤ **Modèle isomorphique : le modèle animal de cancer doit présenter des symptômes de cancer identiques à celle présent chez l'homme.**

➤ **Modèle homologue : le modèle animal de cancer doit présenter des mécanismes identiques afin de faire la comparaison avec l'homme.**

Modèle prédictif : la réponse aux traitements du modèle animal doit être similaire celle de cancer humaine

1.3. Rôle des modèles animales de cancer :

- **Les modèles animaux ont joué un rôle absolument essentiel dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaire.**
- **Confirmer les hypothèses de l'épidémiologie.**
- **Valider in vivo ce qu'on trouve in vitro.**
- **Tester beaucoup produits cancérigène.**
- **Limite évidente : la distance à l'homme.**
- **Pour les tumeurs spontanées ou transplantées, on peut évaluer :**
 - ☞ **le taux de croissance tumorale (vitesse, homogénéité, nombre de cellules).**
 - ☞ **la distension des tissus environnants.**
 - ☞ **le site de croissance de la tumeur.**
 - ☞ **le caractère agressif de la tumeur (métastatique)**

A. Modèle spontané :

Est un cancer naturellement présent ou associées à des mutations naturelles chez les animaux et identiques à des maladies ou affections humaines.

-La souris développe des tumeurs pulmonaires de type adénocarcinome et adénome, dérivées des pneumocytes 2 et des cellules de Clara .

B. Modèles induite chimiquement ou physiquement :

1. Substance chimique :

-L'exposition du hamster à la fumée de cigarette conduit à l'induction de cancers des voies aériennes.

2. Radiation :

-Le rayonnement ultraviolet utilisé pour étudier le développement du cancer de la peau chez la souris.

-Le rayonnement ionisant est connu pour provoquer des changements de leucémie chez les souris.

C. Modèle greffe :

-Modèle de cancer du sein humain implanté chez la souris. Un carcinome canalaire infiltrant humain a été greffé à la base du cou de 30 souris nude femelles âgées de 5 semaines. Des mesures d'échographies ont été effectuées au cours de la croissance tumorale, avec un intervalle de 1 ou 2 semaines

D. Modèle génétiquement modifié

Les animaux transgéniques sont largement utilisés en oncologie fondamentale, notamment grâce au développement de modèles sophistiqués d'induction d'expression d'oncogènes ou de répression de gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi ces modèles les souris transgéniques des cancers des VADS.

Dans ces modèles, l'oncogène K-ras G12D est surexprimé dans la muqueuse buccale sous le contrôle des promoteurs qui sont la kératine 5 (K5) ou la kératine 14 (K14) afin de développer des carcinomes malpighiens . Ces modèles transgéniques semblent reproduire les caractéristiques cliniques des cancers des VADS.

E. Autre modèle :

Le poisson-zèbre serait un meilleur modèle animal du cancer que la souris. Il développerait un nombre anormal de chromosomes dans les cellules tumorales, tout comme l'homme. Cette similarité pourrait permettre d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans le cancer.

Il pourrait aussi le devenir en remplaçant les souris dans les laboratoires de recherche sur le l'aneuploïdie

QUELS MODÈLES TUMORAUX SONT DISPONIBLES EN ONCOLOGIE ?

Tumeurs spontanées

Greffes sous-cutanées

Greffes orthotopiques

Modèles de métastases

Modèles génétiquement modifiés

2. cancer lié aux expositions par inhalation

A température ambiante, le benzène se présente sous la forme d'un liquide incolore à l'odeur douce et sucrée. C'est un hydrocarbure aromatique monocyclique provenant de la combustion incomplète de composés riches en carbone. On le produit aujourd'hui en grande quantité en raffinant industriellement du pétrole afin de l'utiliser comme matière première dans la fabrication de substances chimiques. Ce toxique volatil résulte aussi d'activités de combustion (gaz d'échappement du transport routier, tabagisme, chauffage au bois, utilisation de bougies, d'encens, etc) et le transport routier. Sa tendance à s'évaporer favorise son émission par des produits et matériaux dont il est un composant, parfois sous forme d'impuretés : essence, matériaux de construction, etc.

Il est utilisé notamment dans de nombreuses synthèses chimiques (encres, peintures, colles...). Dans le passé, des expositions professionnelles importantes ont été observées dans les secteurs de la chaussure, du caoutchouc, dans la chimie et l'imprimerie. Intermédiaire de synthèse de nombreux produits de base, il entre aujourd'hui dans la

composition de marchandises fabriquées dans des secteurs industriels variés : élastomères, résines, colorants, pesticides, produits pharmaceutiques, détergents, dissolvants.

Voies d'exposition, organes cibles, effet cancérogène du benzène :

Le benzène

L'inhalation est la voie principale d'exposition au benzène : on estime que 90% de l'exposition en résulte. On évalue à 50% l'absorption du benzène par inhalation ; il est ensuite rapidement distribué dans le corps. Le benzène peut également être absorbé rapidement par voie digestive. La voie cutanée est une source secondaire d'exposition qui concerne surtout le milieu professionnel. La cible du benzène est le système hématopoïétique : moelle osseuse, tissu lymphoïde, production de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes.... L'exposition au benzène peut entraîner des effets aigus et chroniques (c'est-à-dire qui persistent dans le temps), cancérogènes ou non. L'atteinte de la moelle osseuse constitue le premier signe d'une toxicité chronique susceptible d'évoluer vers une leucémie. Les propriétés cancérogènes du benzène sont connues depuis longtemps.).

Le niveau de preuve est estimé suffisant pour deux formes de leucémies à évolution rapide : la leucémie myéloïde aigüe et la leucémie aigüe non lymphocytaire. Il est par contre limité pour le myélome et le lymphome malin non hodgkinien. Le rôle du benzène dans le cancer de la thyroïde est débattu du fait d'études ayant montré des résultats positifs dans le secteur de la pétrochimie.

Les substances incluant du benzène et leur effet cancérogène

Plusieurs études ont évalué la cancérogénicité de plusieurs produits ou substances incluant du benzène. C'est le cas du tabagisme actif et de la fumée du tabac considérés cancérogènes avérés pour les cancers de la moelle osseuse (leucémie myéloïde). De même, il classe en groupe 1 les émissions en milieu clos dues à la combustion domestique de charbon, et en groupe 2A (substances probablement cancérogènes) celles de la combustion domestique de biomasse (le bois, essentiellement): les fumées émises par les poêles et cuisinières à charbon ou à bois et les cheminées contiennent en effet des composés cancérogènes tels que du benzo[a]pyrène, du formaldéhyde et du benzène.

Expositions extérieure et intérieure de la population générale

Le benzène est présent à la fois dans l'air extérieur et l'air des lieux clos.

Milieu extérieur

Dans l'air extérieur, ce sont les secteurs résidentiel et tertiaire qui en sont la source d'émission principale, en particulier du fait de la combustion du bois. Le transport routier constitue le second contributeur aux émissions dans l'air ambiant. A noter également la présence de benzène à proximité des stations-service.),

Milieu intérieur

La pollution intérieure contribuerait de manière importante à l'exposition de la population au benzène, du fait du temps passé par la population dans les bâtiments.

Dans les lieux clos, le benzène résulte cependant à la fois des sources intérieures et du transfert de la pollution atmosphérique notable dans les agglomérations et zones industrielles. Les niveaux de pollution intérieure seront ainsi d'autant plus élevés que le bâtiment sera proche du trafic routier, de raffineries de pétrole ou d'usines utilisant du benzène.

Les sources propres aux lieux clos sont variées : les combustions domestiques telles que le tabagisme, la cuisson des aliments, le chauffage des locaux hors chauffage électrique, ou l'utilisation de bougies et d'encens; divers produits (matériaux de construction et d'ameublement, produits de bricolage et d'entretien) présents dans l'environnement intérieur sont également susceptibles de contenir du benzène. On ne peut pas exclure qu'il soit totalement écarté des processus de production, stockage et transport de ces matériaux. Le benzène fait en effet partie de ces composés organiques volatils (COV) qui s'évaporent à température ambiante et contaminent l'air.

Populations vulnérables et sensibilité au benzène

Les jeunes enfants pourraient présenter une vulnérabilité plus grande que celle des adultes face à l'inhalation de benzène car leur fréquence respiratoire et leur pourcentage d'absorption sont plus grands. La sensibilité au benzène dépend, également de la consommation d'alcool, qui potentialise les effets du benzène sur le système hématopoïétique, ainsi que du patrimoine génétique, de l'état de santé général et du statut nutritionnel

Exposition professionnelle au benzène

Il existe de nombreuses maladies dues à l'exposition au benzène qui sont reconnues en tant que maladies professionnelles. Cette fiche s'intéresse exclusivement aux cancers liés à une exposition professionnelle au benzène.

Métiers à risque et recommandations

Les principaux secteurs concernés sont

- la fabrication, le transport et l'utilisation du benzène dans l'industrie pétrolière, chimique et pétrochimique ;
- l'utilisation du benzène pur dans les laboratoires ;

- l'élaboration, le transport, la distribution et l'utilisation des carburants automobiles (mécaniciens automobiles, pompistes, chauffeurs, livreurs, etc) ;
- l'exposition des bûcherons et des ouvriers sylviculteurs a été estimée très modérée, le tabagisme apparaissant comme facteur confondant.

Concernant les risques des travailleurs des parcs de stationnement couverts, un rapport d'expertise collective conclut que le benzène est l'une des 2 principales substances (avec le dioxyde d'azote) à l'origine des risques liés aux expositions chroniques dans ce milieu. Maintenance, entretien, surveillance et accueil constituent les activités les plus exposées. Plusieurs recommandations ont été émises, parmi lesquelles :

- la réduction des activités impliquant la présence de travailleurs dans des espaces ayant une qualité d'air insuffisante,
- la diminution de l'exposition des travailleurs dans les activités indispensables au bon fonctionnement des parcs (réduction de la présence humaine),
- l'évaluation et l'amélioration de la qualité de l'air.

Cancers professionnels liés au benzène

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre exposition professionnelle au benzène et l'apparition de leucémies : les employés ayant été exposés au benzène présentent un risque augmenté de développer une leucémie myéloïde aigüe ou une leucémie lymphoïde chronique. Entre 5 et 18% des cas de leucémies seraient dues à une exposition professionnelle.

Limitations de l'usage du benzène

La vente et l'emploi du benzène sont strictement réglementés, le benzène et les préparations en renfermant plus de 0,1 % en poids ne doivent pas être mis à la disposition du public (usage contrôlé réservé aux

professionnels). En milieu professionnel, il est interdit d'employer des dissolvants ou diluants renfermant plus de 0,1 % en poids de benzène sauf lorsqu'ils sont utilisés en vase clos. Des additifs au benzène ont remplacé le plomb toxique dans l'essence en Europe. Sa présence y est cependant limitée à un taux maximum de 1% dans les différents types de carburants. Le benzène ne peut en théorie pas dépasser la concentration de 0,1 % dans les produits d'entretien destinés à l'environnement intérieur. Enfin, pour être commercialisés, les produits de construction, de décoration et d'ameublement, doivent émettre moins de 1 µg/m³ de benzène.

3. Le cancer pulmonaire

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier en Europe et dans les pays économiquement développés incluant les Etats-Unis. Il s'agit donc d'une maladie qui demeure un problème majeur de santé publique.

L'ouverture des mines de cobalt et de nickel, la pollution de l'air par des gaz ou des poussières émanant des industries, l'asphaltage des routes, les prédispositions familiales ne sont que quelques exemples d'éléments susceptibles de contribuer à cette augmentation. Très vite, le tabagisme a également été soupçonné d'être une des causes possibles de cancers pulmonaires

3.1. Classification des tumeurs broncho-pulmonaires

Les pathologies communément appelées « cancers du poumon » sont des tumeurs broncho pulmonaires issues principalement des cellules épithéliales bronchiques. Ces tumeurs présentent une grande disparité en termes de morphologie, comportement biologique, temps de doublement, dissémination métastatique, réponse aux traitements ou taux de survie

Les cancers du poumon sont classés en 2 groupes : les cancers à petites cellules (13% des cancers pulmonaires) et les cancers non à petites cellules (87% des cancers pulmonaires)

3.1.1 Les cancers bronchiques non à petites cellules ;

Ce groupe comprend les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. Les cancers pulmonaires non à petites cellules (ou *Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) se développent plus fréquemment sur les bronches proximales. Leur traitement curatif, lorsqu'il est possible, repose sur la chirurgie. Dans la plupart des cas, le diagnostic est tardif et le traitement fait appel à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie.

- *Les carcinomes épidermoïdes :*

Les carcinomes épidermoïdes constituent 30 à 35% des cancers pulmonaires. Ils ont une prédominance masculine et sont fortement corrélés à la consommation de cigarettes. Ces cancers siègent majoritairement sur des bronches centrales sous forme de masses térébrantes et hémorragiques. La différenciation épidermoïde se manifeste par l'existence de nombreux desmosomes et, éventuellement, par des foyers de kératinisation (globes cornés). Le taux de survie après cinq ans des individus atteints est d'environ 25%.

- *Les adénocarcinomes :*

Les adénocarcinomes sont les cancers pulmonaires actuellement les plus fréquemment diagnostiqués dans la population féminine. Ils sont caractérisés par un aspect macroscopique blanchâtre, brillant et se déclarent le plus souvent en périphérie du poumon sous forme de nodules solitaires émergeant des glandes bronchiques et des cellules alvéolaires. Etant donné l'hétérogénéité histologique rencontrée, les adénocarcinomes sont divisés en quatre sous-groupes en fonction des éléments prédominants : acineux, papillaires, bronchiolo-alvéolaires et solides avec formation de mucus. Le taux de survie après cinq ans des individus atteints est d'environ 12%.

3.1.2. Les carcinomes à grandes cellules ;

Les carcinomes à grandes cellules sont qualifiés de « non-différenciés ». En effet, ce type de tumeur est défini par l’OMS comme n’ayant pas les caractéristiques des carcinomes squameux, des adénocarcinomes ou des tumeurs à petites cellules. Ils représentent 10% des cancers pulmonaires et le taux de survie après cinq ans est de 13%.

1.2.2 Les cancers bronchiques à petites cellules

Les cancers bronchiques à petites cellules (ou *Small Cell Lung Cancer*, SCLC) sont plus agressifs et ont une évolution plus rapide que les cancers bronchiques non à petites cellules. Dans la plupart des cas, à l’heure du diagnostic, ces tumeurs sont déjà étendues, souvent inopérables mais elles sont très sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Les tumeurs se développent dans la partie centrale du poumon et s’étendent au niveau péribronchique et périvasculaire. La détermination du stade de ces tumeurs ne s’appuie pas sur le système TNM, contrairement aux tumeurs pulmonaires non à petites cellules. Leur classification se base sur les tumeurs confinées dites de « stade limité » qui sont restreintes à un territoire qui tient en un seul champ d’irradiation et les tumeurs à dissémination métastatique ou de « stade étendu ». Le taux de survie après cinq ans des tumeurs à petites cellules est de 3%.

Les avancées rapides de la recherche contre le cancer ont généré une multitude de données permettant de décrire le cancer comme étant une maladie impliquant des changements dans le génome. En effet, l’étude des altérations de gènes dans des cellules cancéreuses humaines et animales a permis d’identifier d’une part, des mutations induisant l’activation d’oncogènes, gènes stimulant la prolifération cellulaire ou inhibant l’apoptose et, d’autre part, des mutations induisant la perte de fonction d’anti-oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs ou inducteurs d’apoptose. L’acquisition d’un phénotype tumoral se déroule en plusieurs étapes, chacune étant associée à des modifications génétiques conduisant à la transformation progressive de cellules normales vers un état cancéreux.

Le développement des carcinomes bronchiques repose, comme pour la plupart des cancers, sur la coopération et l'accumulation de différentes altérations dans le génome des cellules qui consiste en: (1) une indépendance vis-à-vis des signaux de croissance, (2) une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance (3) une insensibilité à l'apoptose, (4) un potentiel de réplication illimitée, (5) une induction de l'angiogenèse, (6) un profil migratoire et invasif aboutissant à la formation de métastases

Les cellules ayant acquis ces nouvelles capacités prolifèrent de façon anarchique et se disséminent à distance pour former des métastases. Il est important de souligner que l'apparition de ces altérations ne serait possible sans l'instabilité génomique créée lors du dysfonctionnement des systèmes de contrôle préservant l'intégrité du génome

En effet, de nombreux gènes impliqués dans la détection et la réparation de dommages à l'ADN, tels que *p53*, sont mutés dans la plupart des cancers humains

2.1.1 Les oncogènes et les anti-oncogènes dans les cancers pulmonaires

Hormis l'arrêt et la prévention du tabagisme, la détection précoce du cancer pulmonaire à des stades peu avancés semble primordiale et permettrait d'améliorer drastiquement les chances de survie des patients concernés. Une compréhension complète et approfondie des événements biologiques contribuant à l'initiation et à la progression de la maladie est nécessaire à l'établissement d'un traitement optimal. La validation de biomarqueurs pour la détection de lésions précancéreuses est donc d'un intérêt majeur et fait l'objet de recherches approfondies

Le cancer pulmonaire est souvent décrit comme une maladie multifocale. En effet, l'analyse histologique de biopsies issues de l'arbre bronchique de patients atteints de cancer pulmonaire a, dans certains cas, montré la coexistence de lésions pré-invasives fournissant une explication possible à l'observation fréquente de deux tumeurs pulmonaires primaires (tumeurs synchrones). Les gènes clés impliqués dans ce phénomène sont en

général les gènes régulant le cycle cellulaire, la sénescence, l'apoptose, la réparation, la différenciation et la migration cellulaires.

2.1.2 Diagnostic et pronostic des cancers pulmonaires en fonction de profils d'expression génique

Les progrès techniques et informatiques réalisés au cours des dernières années ont permis l'émergence de nouvelles méthodes biologiques d'investigation moléculaire. Un exemple de ces nouvelles méthodes utilisées pour l'étude du transcriptome est la technologie des « microarrays ». Leurs premières utilisations en oncologie pulmonaire ont été effectuées, entre autres, dans le but de déterminer s'il existe différents profils d'expression génique au sein des carcinomes non à petites cellules. Ainsi, un microarray sur des échantillons microdisséqués de tumeurs primaires pulmonaires non à petites cellules a permis d'identifier un profil d'expression de gènes en fonction de la dissémination métastatique ganglionnaire des tumeurs. Ces gènes individuels identifiés pourraient contribuer à la progression des tumeurs pulmonaires non à petites cellules et représenter des nouvelles cibles thérapeutiques. Une étude récente sur des échantillons de tumeurs pulmonaires épidermoïdes a permis d'établir un profil d'expression de transcrits potentiellement importants, en tenant compte de l'hétérogénéité cellulaire des tissus pulmonaires

L'analyse des gènes modulés a indiqué un rôle significatif de la voie de signalisation MAPK/ERK (*Mitogen-Activated Protein Kinase/ Extracellular signal-Regulated Kinase*) dans le développement et la croissance des tumeurs pulmonaires. De plus, les membres de la famille de protéines liant le calcium, S100P ou S100A2, ainsi que l'interleukine-8 (IL-8), connue pour ses fonctions pro-inflammatoires et régulatrices de l'angiogenèse, ont été identifiés comme jouant un rôle important dans le développement des tumeurs pulmonaires épidermoïdes.

Les oncogènes *ras* et *egfr* ainsi que le gène suppresseur de tumeurs *p53* ont également été proposés comme biomarqueurs sériques pour le diagnostic et le pronostic des tumeurs pulmonaires non à petites cellules. Cependant, sur base des résultats récemment publiés, l'usage en routine de ces biomarqueurs n'est pas recommandé. A ce jour, aucun gène suppresseur de tumeurs ou oncogène proposé n'est assez sensible ou spécifique pour être utilisé en routine clinique dans un but diagnostique ou pronostique. L'usage d'une combinaison de différents biomarqueurs, spécifique du type de tumeur, semble dès lors plus approprié. Durant la progression tumorale, la transformation cancéreuse et la formation d'un stroma tumoral se produisent parallèlement. Le stroma normal sert de barrière naturelle s'opposant à la transformation tumorale. Durant le stade initial de transformation cancéreuse, les cellules tumorales « activent » le stroma normal. Une boucle d'interactions entre le stroma et la tumeur crée alors des altérations supplémentaires résultant en un stroma activé, capable de supporter le développement tumoral.

2.2.1 Les fibroblastes associés aux tumeurs : « les fermiers qui travaillent le sol »

Durant ces dernières années, de nombreuses revues ont focalisé leur attention sur les fibroblastes « associés aux tumeurs » et ont tenté de clarifier leurs caractéristiques phénotypiques ainsi que leur contribution aux processus de carcinogénèse.

Les fibroblastes du tissu normal sont des cellules fusiformes ayant un cytosquelette composé d'actine et de filaments intermédiaires de vimentine, incorporées dans une matrice de tissu conjonctif composée principalement de collagène de type I et de fibronectine. Associées aux tumeurs, ces cellules sont caractérisées par la présence d'une protéine fibreuse, l'« *α-Smooth Muscle Actin* » (*α-SMA*). Ces fibroblastes activés, ou myofibroblastes, disposent d'une activité proliférative accrue et produisent des protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène de type I, la ténascine C et la fibronectine-EDA (*Extra Domain*

A). Ces cellules sont également responsables de la production importante de différentes enzymes qui permettent un renouvellement de la matrice extracellulaire mais aussi la création de signaux pour les cellules environnantes. Parmi ces enzymes, on retrouve les métalloprotéases, qui jouent un rôle clé dans la croissance de la tumeur (*vide infra*). Les fibroblastes activés sont ainsi susceptibles d'affecter de manière très importante le comportement des cellules tumorales. De nombreux facteurs de croissance, tels que le « *Transforming Growth Factor* » (TGF)- β sont capables d'activer ces fibroblastes.

Le TGF- β est un médiateur qui dispose de nombreuses capacités à induire un stroma réactif dans les tumeurs puisqu'il peut réguler la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, De plus, il induit la synthèse de facteurs mitogènes et de composants de la matrice extracellulaire tels que les collagènes de type I et III, la fibronectine ou la ténascine par les fibroblastes. En agissant sur les cellules endothéliales et les péricytes, le TGF- β régule l'angiogenèse. Ce facteur peut également inhiber la surveillance immunitaire dans les tumeurs en supprimant la prolifération des cellules T, des cellules « *Natural Killer* » et des macrophages.

Dans le cancer du poumon, les fibroblastes associés aux tumeurs exercent des effets qui favorisent la croissance tumorale. L'utilisation d'un microarray a permis d'établir un profil de gènes exprimés par des fibroblastes co-cultivés avec des cellules issues de tumeurs pulmonaires non à petites cellules ou par des fibroblastes cultivés seuls. Parmi les gènes modulés, certains gènes codent pour des facteurs de croissance et de survie, pour des facteurs angiogènes, des protéases, des inhibiteurs de protéases, des récepteurs transmembranaires ou pour des kinases

Chapitre III

1. Cancer résultant d'expositions environnementales :

1.1. Cancer liée aux solvants :

Peinture, nettoyage des métaux ou des textiles, décapage, fabrication des parfums... de nombreux travailleurs sont en contact, parfois sans le savoir, avec des solvants. Une exposition régulière, même à faible dose, peut entraîner à plus ou moins long terme des atteintes à la santé, dont certaines sont irréversibles. Priorité doit être donnée à la substitution des solvants dangereux.





Aucun solvant organique n'est inoffensif. Ils ont tous des effets sur la santé, variables selon les produits et la nature de l'exposition professionnelle : une exposition unique à forte dose (effets aigus) ou des expositions répétées (chroniques). Les solvants peuvent ainsi provoquer des affections cutanées (irritation, brûlure, dermatose), des atteintes du système nerveux (vertiges, ébriété, paralysie...), du sang (anémie), du foie (hépatite), des reins. Ils peuvent également induire des effets sur la reproduction (baisse de la fertilité, malformations) ou des cancers. Aux risques pour la santé s'ajoutent les risques d'incendie et d'explosion associés à une grande partie des solvants organiques.

9 familles principales de solvants organiques

- **Hydrocarbures aromatiques** (benzène, toluène, xylènes, cumène...)
- **Solvants pétroliers** (hors aromatiques : alcanes, alcènes...)
- **Alcools** (méthanol, éthanol, glycols...)
- **Cétones** (acétone, méthyéthylcétone...)
- **Esters** (acétates, agrosolvants...)
- **Éthers** (éther éthylique, THF, dioxane...)
- **Éthers de glycol**
- **Hydrocarbures halogénés** (chlorés, bromés ou fluorés)
- **Solvants particuliers** (amines, amides, terpènes...)

Dans tous les procédés ou les situations de travail exposant à des solvants, les mesures de prévention à mettre en place reposent sur les principes généraux de prévention et sur la démarche de prévention des risques chimiques. Après évaluation des risques, les solvants classés et étiquetés dangereux doivent être si possible supprimés ou substitués par des produits ou des procédés présentant moins de risques

Vous manipulez des solvants, pensez à...

- Lire l'étiquette et lire la fiche des données de sécurité
- Ne pas transvaser un solvant dans un flacon ayant contenu un autre produit chimique
- Limiter les pertes dues à l'évaporation (fermer les contenants...)
- Effectuer en système clos toute opération qui s'y prête
- Limiter les quantités de solvants entreposées au poste de travail aux quantités nécessaires au travail d'une journée
- Ne jamais se laver les mains avec un solvant

- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet
- Éviter tout déversement vers l'égout

Exemples d'exposition aux risques

Les solvants peuvent pénétrer dans l'organisme par 3 voies :

- **voie respiratoire** (grâce à leur volatilité),
- **voie cutanée** (quel que soit l'état de la peau),
- **voie digestive** (absorption accidentelle, défaut d'hygiène avec contamination « main bouche »...).

Des exemples d'exposition :

- Lors de l'application de la peinture, le solvant qui constitue généralement 50 % en poids de la peinture s'évapore dans l'atmosphère de travail et peut être inhalé. L'application par pulvérisation favorise encore plus l'exposition par voie respiratoire.
- En plasturgie, lors du changement des moules des presses d'injection l'opérateur les nettoie à l'aide d'un chiffon imbibé de solvant. S'il ne porte pas de gants, il est exposé aux solvants par voie cutanée. Dans tous les cas, il est exposé aux vapeurs de solvant qui sèche sur le moule ou sur son chiffon. Nettoyer les moules avant leur refroidissement augmente l'évaporation et donc l'exposition.

- **Effets sur la santé**

- Chez l'homme, une exposition à une forte dose de solvant peut aboutir à une intoxication aiguë. Une exposition régulière, même à faible dose, à un ou plusieurs solvants, peut entraîner à plus ou moins long terme une atteinte souvent irréversible des organes cibles. Certains effets sont communs à la plupart des solvants alors que d'autres sont spécifiques à certaines substances. Les solvants ont une affinité pour les organes riches en graisse (cerveau, foie, reins...).

• Risques consécutifs à une forte exposition

Atteinte de la peau ou des muqueuses

Tous les solvants organiques sont, à divers degrés, irritants pour la peau et les muqueuses. La peau n'est en rien une barrière pour les solvants, dont la plupart d'entre eux passent à travers pour atteindre d'autres organes sensibles.

Atteinte des voies respiratoires

L'inhalation de vapeurs de solvants peut entraîner une irritation des voies aériennes supérieures (bouche, nez, pharynx, larynx).

Atteinte du système nerveux

L'inhalation de vapeurs de solvants provoque d'abord des manifestations ébrio-narcotiques (sensation d'ivresse, vertiges, maux de tête, nausée). Elles disparaissent au bout de quelques heures. En cas d'exposition massive, des troubles de la conscience peuvent apparaître (sommolence, voire coma).

Atteinte cardiaque

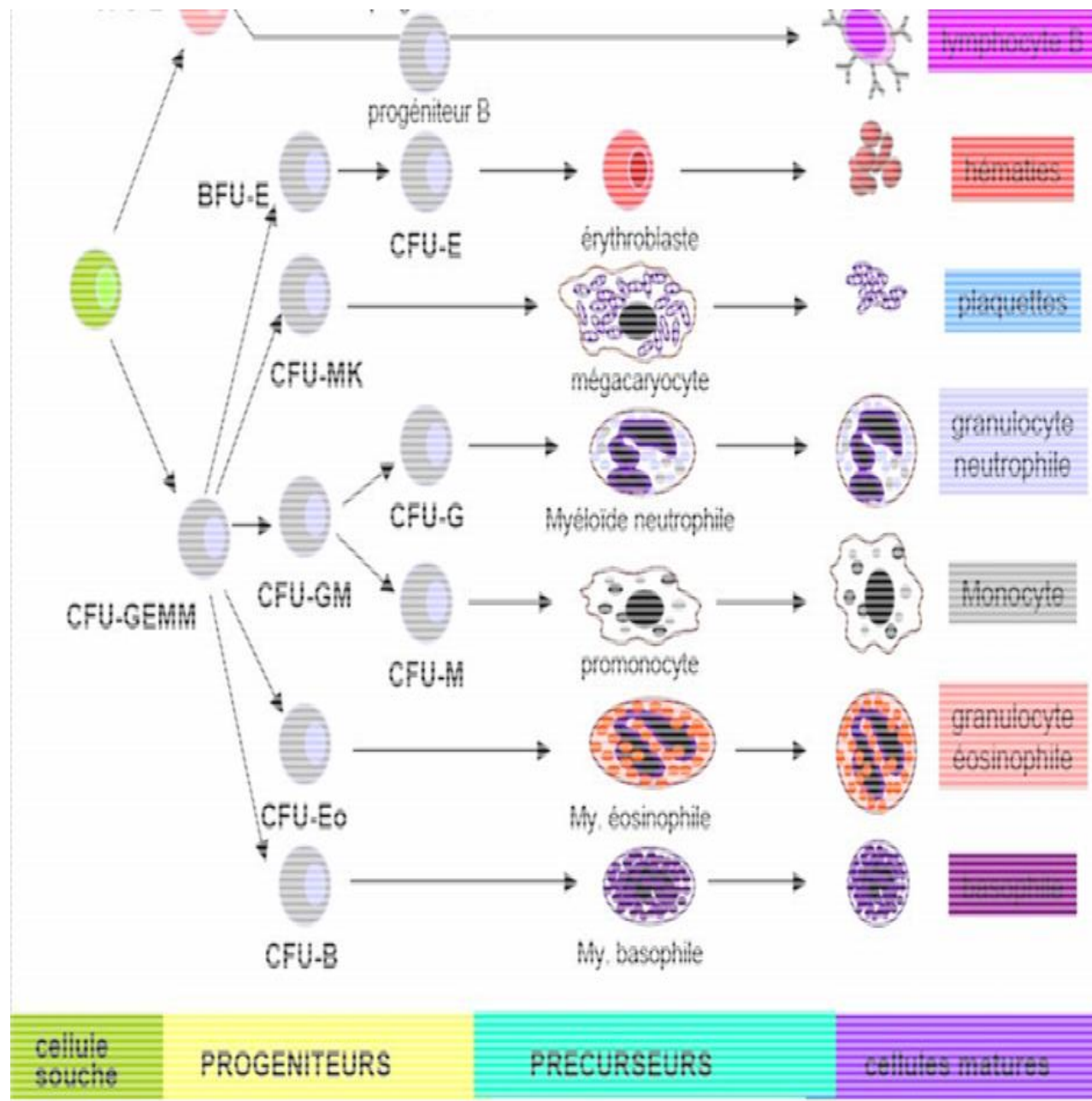
Les solvants chlorés et fluorés peuvent perturber le rythme cardiaque. Les arythmies qui en résultent peuvent apparaître dans les 48 heures qui suivent l'exposition massive. Ce genre d'effet reste très rare en milieu professionnel.

2. HÉMOPATHIES MALIGNES

La dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique peut être à l'origine des hémopathies malignes. L'hématopoïèse dont le nom signifie « formation du sang » est le processus par lequel l'organisme produit et renouvelle tous les éléments figurés du sang. Ce processus s'effectue au sein de la moelle osseuse par étapes successives. Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée : la cellule souche hématopoïétique. Cette cellule a deux propriétés essentielles : l'auto renouvellement et le pouvoir de différenciation. En réponse à un signal exogène, elle est capable de se différencier en globule rouge (ou hématie), en globule blanc (lignée myéloïde ou lymphoïde) ou en plaquettes (ou thrombocyte).

On distingue ainsi quatre compartiments :

- _ Les cellules souches hématopoïétiques
- _ Les progéniteurs : ils sont engagés vers un lignage cellulaire
- _ Les précurseurs : ils se divisent et mûrissent
- _ Les cellules matures : elles sont fonctionnelles et peuvent passer dans le sang..



L'hématopoïèse nécessite un micro-environnement médullaire adapté et l'intervention de facteur de croissance tels que l'IL-7 (interleukine 7), l'EPO (érythropoïétine), le TPO (thrombopoïétine) ou le GM-CSF (granulocyte-monocyte colony stimulating factor). Enfin, les cellules hématopoïétiques se différencient et déterminent leur lignage sous l'influence de facteurs de transcription tels que PAX-5 (Paired-box gene 5), PU-1 ou GATA-1.

La perturbation de l'hématopoïèse peut donc être à l'origine d'une hémopathie maligne. Ce dysfonctionnement peut être consécutif à une expression inadaptée ou à des altérations structurales de certains gènes suite à des mutations ponctuelles ou à des anomalies de structures telles que les translocations chromosomiques. On entend par hémopathie maligne un groupe de pathologies regroupant les leucémies et les lymphomes. Les lymphomes sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B (70% des cas) soit de la lignée T. La morphologie des cellules lymphomateuses et l'architecture de la prolifération définissent le type histologique du lymphome (exemple : lymphome de Burkitt, lymphome de Hodgkin)

Les hémopathies malignes sont classées en fonction de leur degré de sévérité et du stade de maturation représenté. Nous détaillerons uniquement les quatre groupes suivants :

- _ Les leucémies aiguës lymphoblastiques
- _ Les leucémies aiguës myéloblastiques
- _ Les syndromes myélodysplasiques
- _ Les syndromes myéloprolifératifs

Les leucémies aiguës lymphoblastiques

A. Leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B

Les leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B impliquent des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation B. Ces affections touchent essentiellement les enfants (75% des cas avant 6 ans). On distingue quatre groupes de LAL-B selon le stade de blocage de différenciation des précurseurs B. La positivité pour au moins deux marqueurs parmi cCD79, CD19 et CD22 est nécessaire pour la classification en lignée B

B. Leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée T

Elles impliquent des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation T. Ces hémopathies à précurseurs T représentent environ 15% des cas des LAL de l'enfant, retrouvées plus fréquemment chez les adolescents que chez les jeunes enfants, et touchent majoritairement les garçons. Elles représentent également environ 25% des LAL de l'adulte.

Les leucémies aiguës myéloblastiques :

Les leucémies aiguës myéloblastiques sont des maladies malignes liées à la prolifération monoclonale et au blocage de la différenciation des précurseurs médullaires des lignées granuleuses, monocytaires, érythroïdes ou plaquettaires.

3. cancérologie professionnel

Un cancer est dit « professionnel » lorsqu'il est la conséquence de l'exposition d'un travailleur à un facteur cancérigène sur son lieu de travail.

Entre 4 et 8,5 % des cancers ont une origine professionnelle, ce qui représente plus de 15 000 cas de cancers chaque année en France. Ils concernent des localisations variées : le poumon, la vessie, le larynx, la peau...

Dans la plupart des cas, un cancer est le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs de différents types : facteurs héréditaires, comportementaux (tabac, alcool, alimentation...), environnementaux et/ou des facteurs liés au milieu professionnel. Les cancers dits professionnels résultent d'une exposition à certains produits ou à certains procédés dans le cadre de l'activité professionnelle. Ils apparaissent généralement 10, 20, voire 40 ans après cette exposition. Les patients sont alors le plus souvent à la retraite.

D'un point de vue médical, rien ne permet actuellement de différencier les cancers d'origine professionnelle de cancers ayant une autre origine : quelle que soit la nature du ou des facteurs qui ont déclenché un cancer, ils se manifestent et se développent de la même façon. Par exemple, un cancer du poumon présente les mêmes symptômes, qu'il soit associé à une exposition professionnelle à l'amiante ou à un tabagisme ancien.

Face à un patient atteint de cancer, le médecin ne pense pas systématiquement à une origine professionnelle. De leur côté, les patients ne savent pas toujours qu'ils ont été en contact avec des produits à risque ou ne s'en souviennent parfois plus. Enfin, certains patients ne connaissent pas suffisamment leurs droits en matière de reconnaissance des cancers d'origine professionnelle. Il en résulte que lorsqu'ils sont d'origine professionnelle, plus de 80 % des cancers du poumon et 80 % des leucémies ne sont pas reconnus comme tels.

Selon plusieurs études, le risque de cancer professionnel est le plus élevé dans les secteurs de l'industrie du bois, de la métallurgie, de la chimie et plasturgie, du bâtiment et des travaux publics, et de l'activité minière. Les activités de maintenance, de nettoyage, de dépannage, le travail de désinfection en milieu hospitalier ou dans l'agroalimentaire, le travail dans un laboratoire d'anatomopathologie ou dans un laboratoire de recherche, notamment en cas d'exposition à la radioactivité, présentent aussi des risques potentiels.

Pour savoir si une activité professionnelle présente un risque, il faut analyser dans le détail ce à quoi elle expose : les agents manipulés et les procédés mis en œuvre. L'exposition peut être directe mais aussi indirecte, si le travail est effectué à proximité d'un poste qui expose à des substances ou agents cancérigènes.

Les cancers professionnels les plus fréquents :

On estime que chez les hommes, ont une origine professionnelle :

- . 85 % des cancers de la plèvre (mésothéliomes)
- . 10 à 20 % des cancers du poumon ;
- . 7 à 40 % des cancers des fosses nasales et sinus (cancers orl)
- . 2 à 14 % des cancers de la vessie
- . 5 à 18 % des leucémies.

Comment savons-nous si une substance peut causer le cancer ?

Les scientifiques désignent les agents cancérigènes à partir de l'information tirée de diverses sources :

- études sur le rapport entre l'exposition à un agent et le risque de cancer dans des populations humaines
- expériences sur le rapport entre l'exposition à un agent et le risque de cancer chez des animaux de laboratoire
- essais concernant la capacité d'un agent de causer des mutations génétiques dans des cellules
- connaissance des structures chimiques et des interactions entre les produits chimiques et l'organisme

Les scientifiques se fient généralement à l'information ou aux preuves émanant de toutes ces sources pour déterminer si un agent peut causer le cancer.

Comment savons-nous si une substance peut causer le cancer?

Les scientifiques désignent les agents cancérigènes à partir de l'information tirée de diverses sources :

- études sur le rapport entre l'exposition à un agent et le risque de cancer dans des populations humaines**
- expériences sur le rapport entre l'exposition à un agent et le risque de cancer chez des animaux de laboratoire**
- essais concernant la capacité d'un agent de causer des mutations génétiques dans des cellules**
- connaissance des structures chimiques et des interactions entre les produits chimiques et l'organisme**
- Les scientifiques se fient généralement à l'information ou aux preuves émanant de toutes ces sources pour déterminer si un agent peut causer le cancer.**

	Catégorie 1	Catégorie 2
Pictogramme		
Mention d'avertissement	Danger	Attention
Mention de danger	Peut causer le cancer*	Soupçonné d'être cancérogène*

Conseils de prudence

-Obtenir les instructions spéciales avant d'utiliser le produit.

-S'assurer de lire et de comprendre toutes les précautions en matière de sécurité avant de manipuler le produit.

-Porter des gants de protection, des vêtements de protection, une protection oculaire et une protection faciale.

-En cas d'exposition ou d'inquiétude : obtenir des conseils/soins médicaux.

Entreposer sous clé.

-Éliminer le contenu/les contenants dans...

Pourquoi est-il important de réduire au minimum l'exposition aux substances cancérigènes?

En réduisant votre exposition, vous réduisez votre risque de cancer lié à l'exposition à un agent cancérigène.

Dans une situation de travail, il y a trois grands modes d'exposition à des substances cancérigènes – l'inhalation (respiration), les contacts avec la peau et l'ingestion (alimentation). De plus, plusieurs facteurs peuvent influencer sur la probabilité qu'un produit entraîne un effet spécifique (p. ex. le cancer). En voici quelques exemples :

* La voie de pénétration dans l'organisme (p. ex. certaines substances cancérigènes causent le cancer seulement si elles sont inhalées, mais non par contact avec la peau).

- * La quantité ou la dose introduite dans l'organisme (en général, plus l'exposition est importante, plus le risque est grand).
- * La puissance cancérogène de la substance (pour certains agents, une exposition très faible suffit à causer le cancer, tandis que pour d'autres, il faut plusieurs années d'exposition intense).
- * La susceptibilité de la personne (p. ex. certaines personnes sont plus à risque de cancer que d'autres, en raison de leur constitution génétique).
- * Les habitudes personnelles (p. ex. le tabac agit en synergie avec plusieurs agents cancérogènes. Cela signifie que si vous fumez, votre risque d'avoir un cancer par suite d'une exposition professionnelle à un agent cancérogène est beaucoup plus élevé que si vous ne fumez pas).

4. Cancer du sein

Dans le cas du **cancer du sein**, les cellules peuvent rester dans le sein ou se répandre dans le corps par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. La plupart du temps, la progression d'un cancer du sein prend plusieurs mois et même quelques années. Le **cancer du sein** est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause. Une **femme** sur 9 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, et 1 femme sur 27 en mourra.

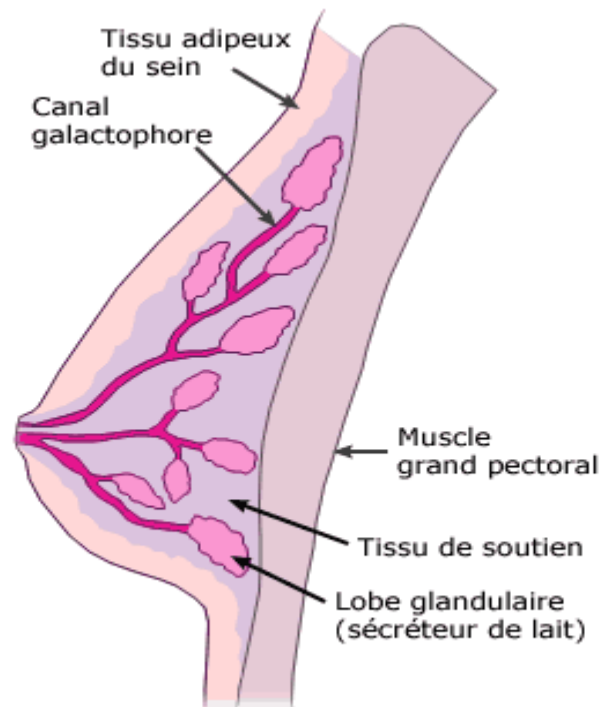
Le plus souvent, le cancer du sein survient après 50 ans. Le **taux de survie** 5 ans après le diagnostic varie de 80 % à 90 %, selon l'âge et le type de cancer. Le nombre de personnes atteintes a progressé légèrement, mais régulièrement, au cours des 3 dernières décennies. Par contre, le **taux de mortalité** a continuellement

diminué au cours de la même période, grâce aux progrès réalisés en matière de **dépistage**, de diagnostic et de traitement.

Mentionnons que les **hommes** peuvent aussi en être touchés; ils représentent 1 % de l'ensemble des cas.

➤ **Le sein**

Le **sein** se compose de graisse, **de glandes** et **de canaux**. Les glandes, agencées en lobules, produisent le **lait** et les canaux (**canaux de lactation** ou **galactophores**) servent à transporter le lait jusqu'au **mamelon**. Les tissus mammaires sont influencés par des hormones produites par les femmes en quantité variable tout au long de leur vie (puberté, grossesse, allaitement...). Ces hormones sont l'oestrogène et la **progestérone**.



Types de cancer du sein

Les divers types de cancers du sein évoluent de façon différente :

a. Cancer non invasif

- **Carcinome canalaire *in situ***. C'est le type le plus fréquent de cancer du sein non invasif chez la femme. Comme son nom l'indique, il se forme à l'intérieur des **canaux de lactation du sein**. On diagnostique beaucoup plus fréquemment ce type de cancer depuis l'utilisation plus répandue de la **mammographie**. Le traitement de ce cancer mène à la guérison dans presque tous les cas. Normalement, il ne se dissémine pas. Dans des cas exceptionnels, sans traitement, il poursuit sa **croissance** et peut alors devenir « infiltrant », donc se propager à l'extérieur des canaux de lactation.

b. Cancers invasifs ou infiltrant :

Ces formes de cancer envahissent les **tissus** autour des canaux de lactation, mais demeurent à l'intérieur du sein. Par contre, si la tumeur n'est pas traitée, elle peut se disséminer à d'autres parties du corps (par exemple, les os, les poumons ou le foie) en générant des métastases.

- **Carcinome canalaire**. Il se forme dans les canaux de lactation. Les cellules cancéreuses traversent la paroi des canaux.

- **Carcinome lobulaire**. Les cellules cancéreuses apparaissent dans les lobules regroupés dans les lobes. Puis, elles traversent la paroi des lobules et se disséminent dans les tissus environnants.

- **Carcinome inflammatoire.** Un cancer rare qui se caractérise principalement par un sein qui peut devenir **rouge, enflé et chaud**. La peau du sein peut aussi prendre l'aspect d'une peau d'orange. Ce type de cancer progresse plus rapidement et est plus difficile à traiter.
- **Autres carcinomes** (médullaires, colloïdes ou mucineux, tubulaires, papillaires). Ces types de cancer du sein sont plus rares. Les principales différences entre ces types de cancer reposent sur le type de cellules touchées.
- **Maladie de Paget.** Un cancer rare qui se manifeste par une petite **plaie** au mamelon qui ne guérit pas.

➤ Causes

On connaît plusieurs facteurs de risque du **cancer du sein**. Cependant, dans la plupart des cas, il est impossible d'expliquer les raisons de son apparition chez une personne en particulier.

Des **mutations sur des gènes**, transmises d'une génération à l'autre ou bien acquises au cours de la vie (l'exposition à des radiations ou à certains produits chimiques toxiques, par exemple, peut modifier les gènes), peuvent causer un cancer du sein. Les gènes **BRCA1** et **BRCA2**, par exemple, sont des gènes de susceptibilité aux **cancers du sein et de l'ovaire**. Les femmes qui portent des mutations de ces gènes ont un très haut risque de cancer.