

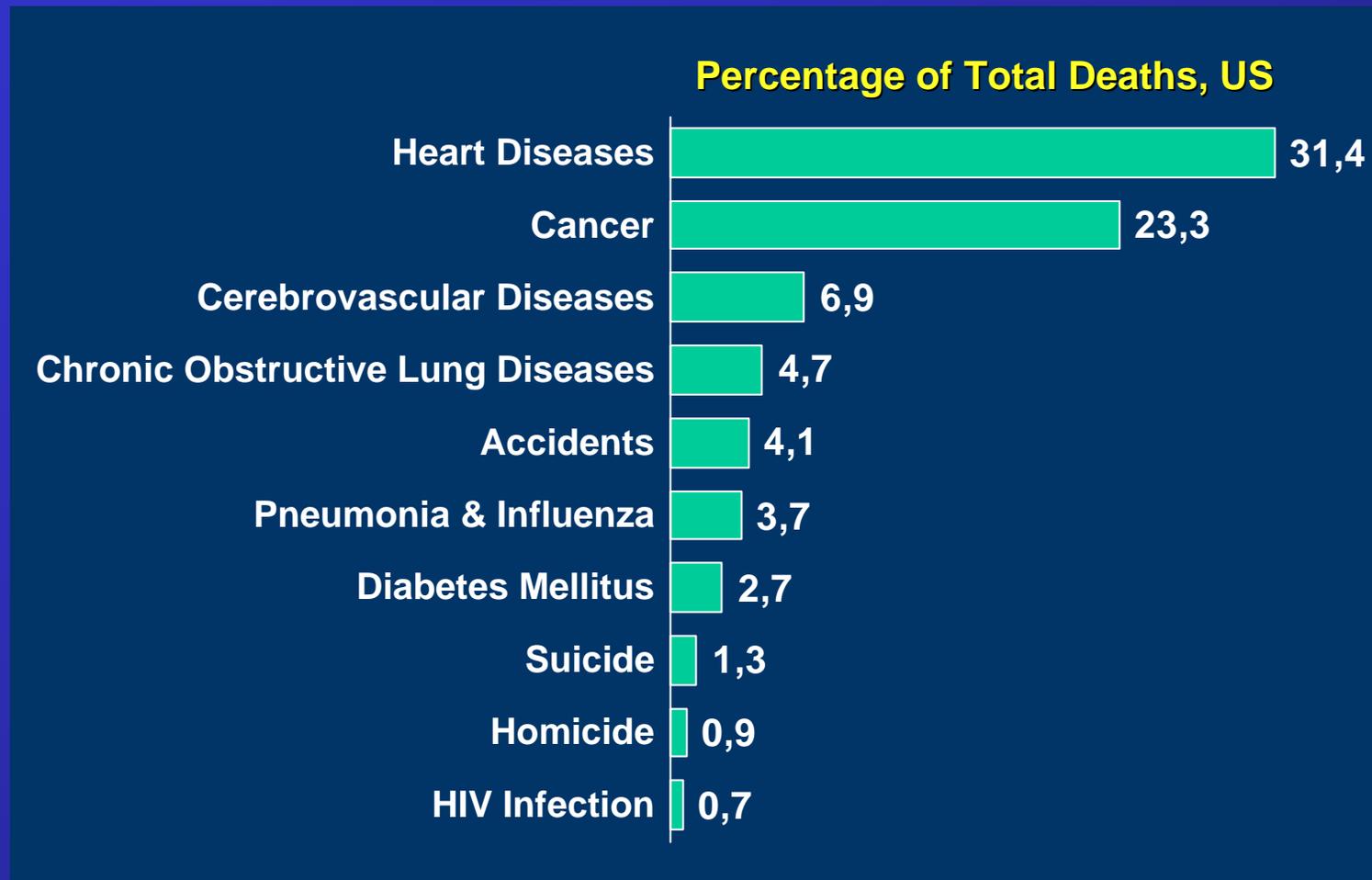
# **EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE**

**Pr Jean-François MORERE**

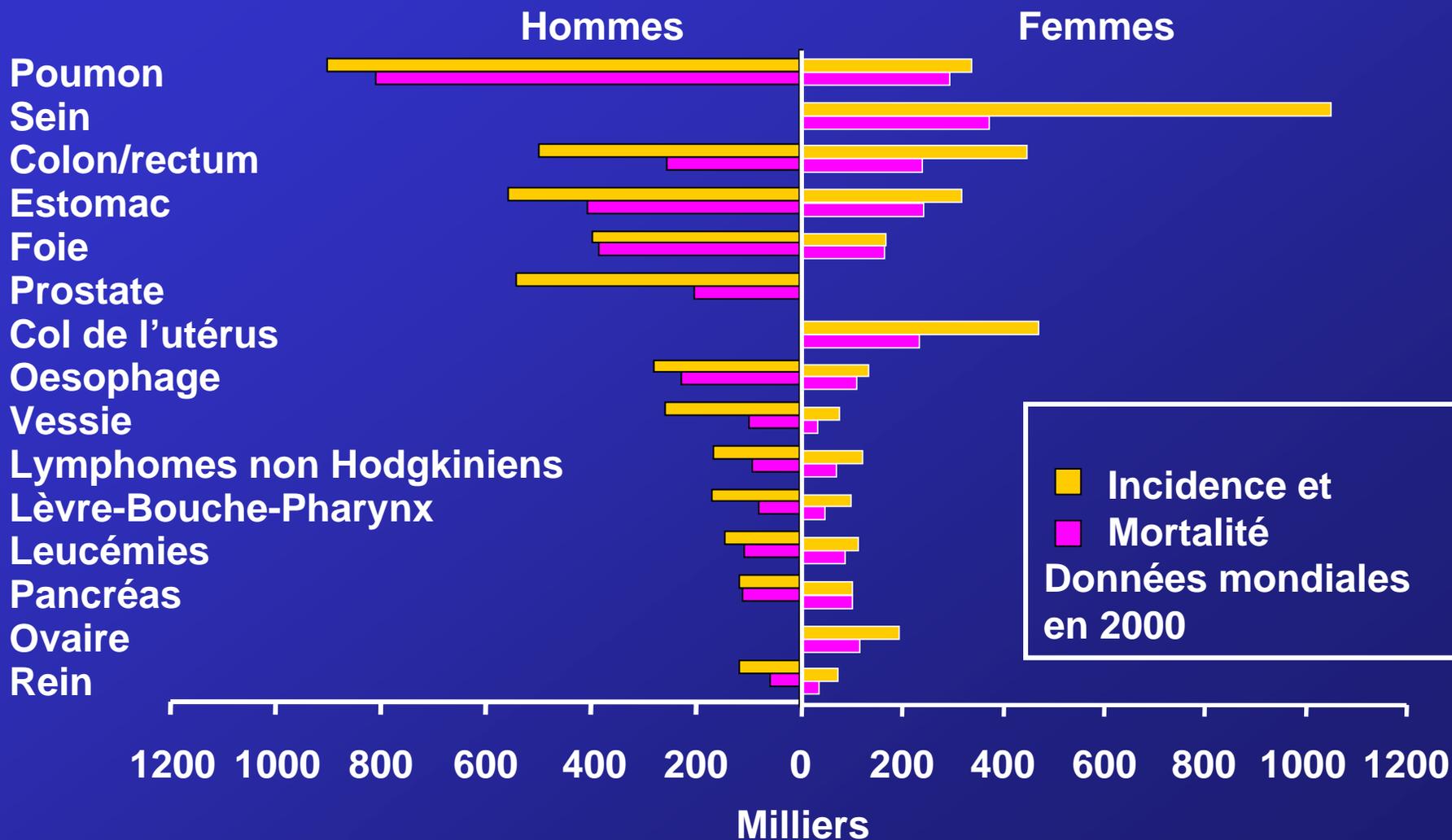
# ONCOLOGY

## Epidemiology

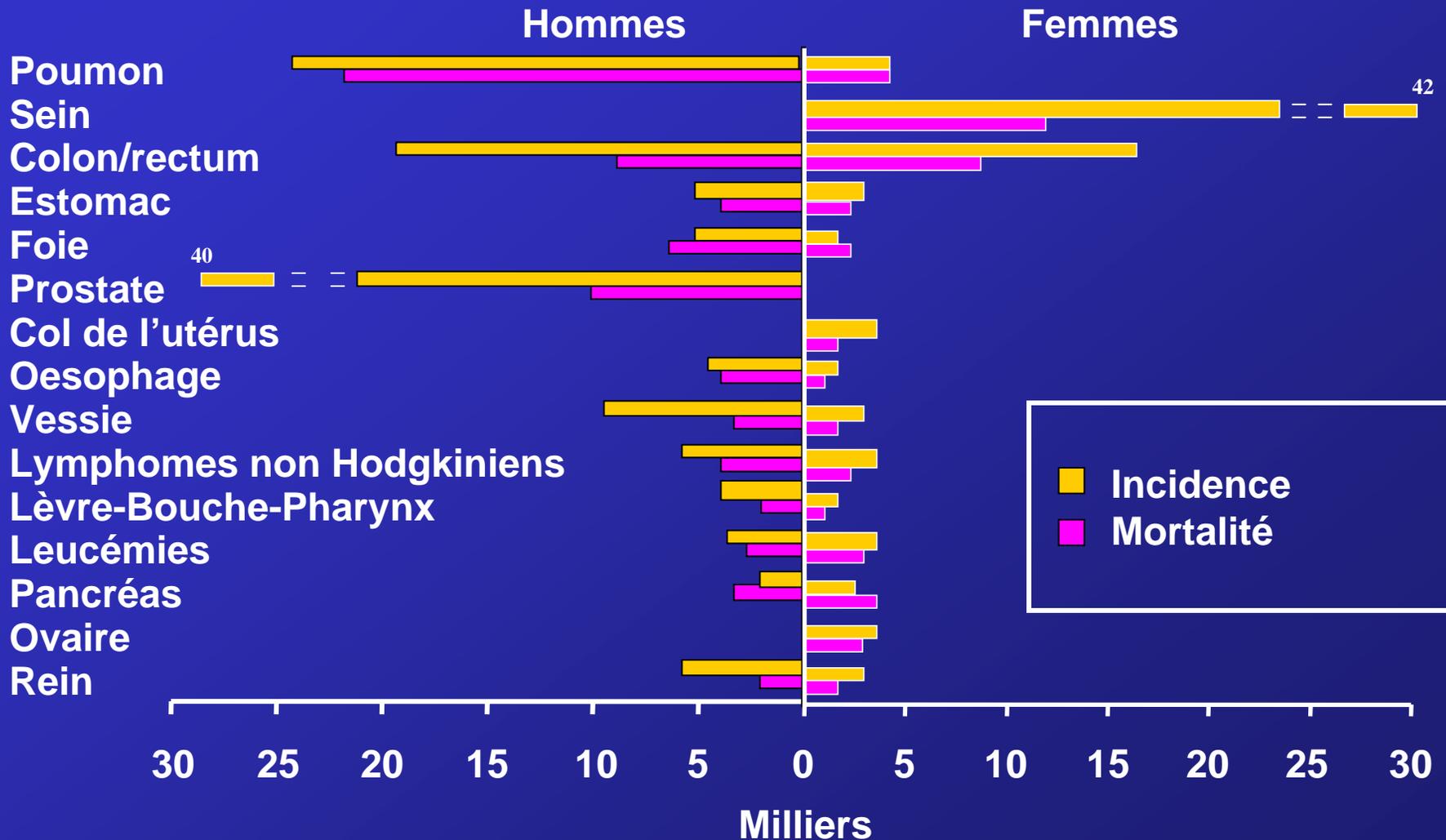
*Leading causes of death*



# Epidémiologie des cancers (Monde 2000)



# Epidémiologie des cancers (France, 2000)



# Sources d 'information

- **Mortalité**
  - Mairies --> INSERM --> causes de mort selon classification OMS
- **Morbidité :**
  - Prévalence : nombre cancers à moment donné
  - Incidence : nombre de nouveaux cancers par an
- **Dizaine de registres généraux départementaux**
- **Registres spécialisés (ex : leucémie de l 'enfant)**
- **Réseau national de registre FRANCIM couvant 10 % de population française**
- **Taux standardisés sur l 'âge**

# Statistiques de mortalité

Plus d'un décès sur 4 du au cancer

	<b>Cancer</b>	<b>Maladies cardiovasculaires</b>
<b>Homme</b>	<b>32,4 %</b>	<b>27,7 %</b>
<b>Femme</b>	<b>22,6 %</b>	<b>33,8 %</b>

# Statistiques de mortalité

## France

- **Homme**

**Poumon > VADS > Prostate > Colon**

- **Femme**

**Sein > Colon > Poumon > Ovaire**

- **Sont différentes des statistiques d'incidence**
- **Assez faibles pour cancers au pronostic sévère**

# Statistiques d 'incidence France

- **350-450 / 100 000 chez l 'homme**
- **250/350 /100 000 chez la femme**
- **1 personne sur 3 a fait, fait, fera un cancer**

# ONCOLOGY

## Epidemiology

*Leading cancers worldwide*

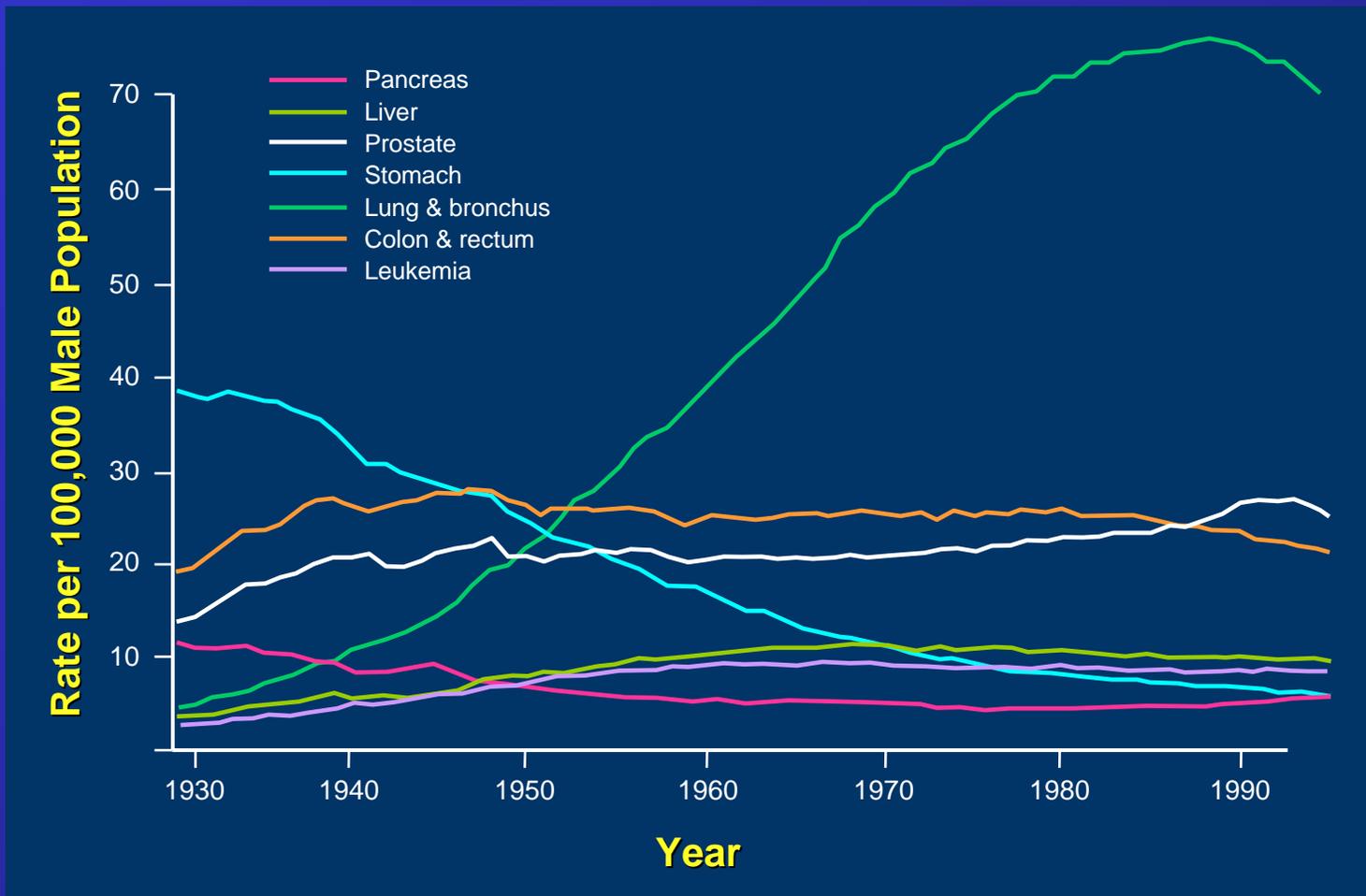
Rank	Males	Females	Both Sexes	Total New Cases
1	Lung	Breast	Lung	1,037,000
2	Stomach	Colon/rectum	Stomach	798,000
3	Colon/rectum	Cervix uteri	Breast	796,000
4	Prostate	Stomach	Colon/rectum	783,000
5	Liver	Lung	Liver	437,000
6	Mouth/pharynx	Ovary	Prostate	396,000
7	Esophagus	Corpus uteri	Cervix uteri	371,000
8	Bladder	Liver	Mouth/pharynx	363,000
9	Leukemia	Mouth/pharynx	Esophagus	316,000
10	NHL*	Esophagus	Bladder	261,000

\*Non-Hodgkin's lymphoma.

# ONCOLOGY

## Epidemiology

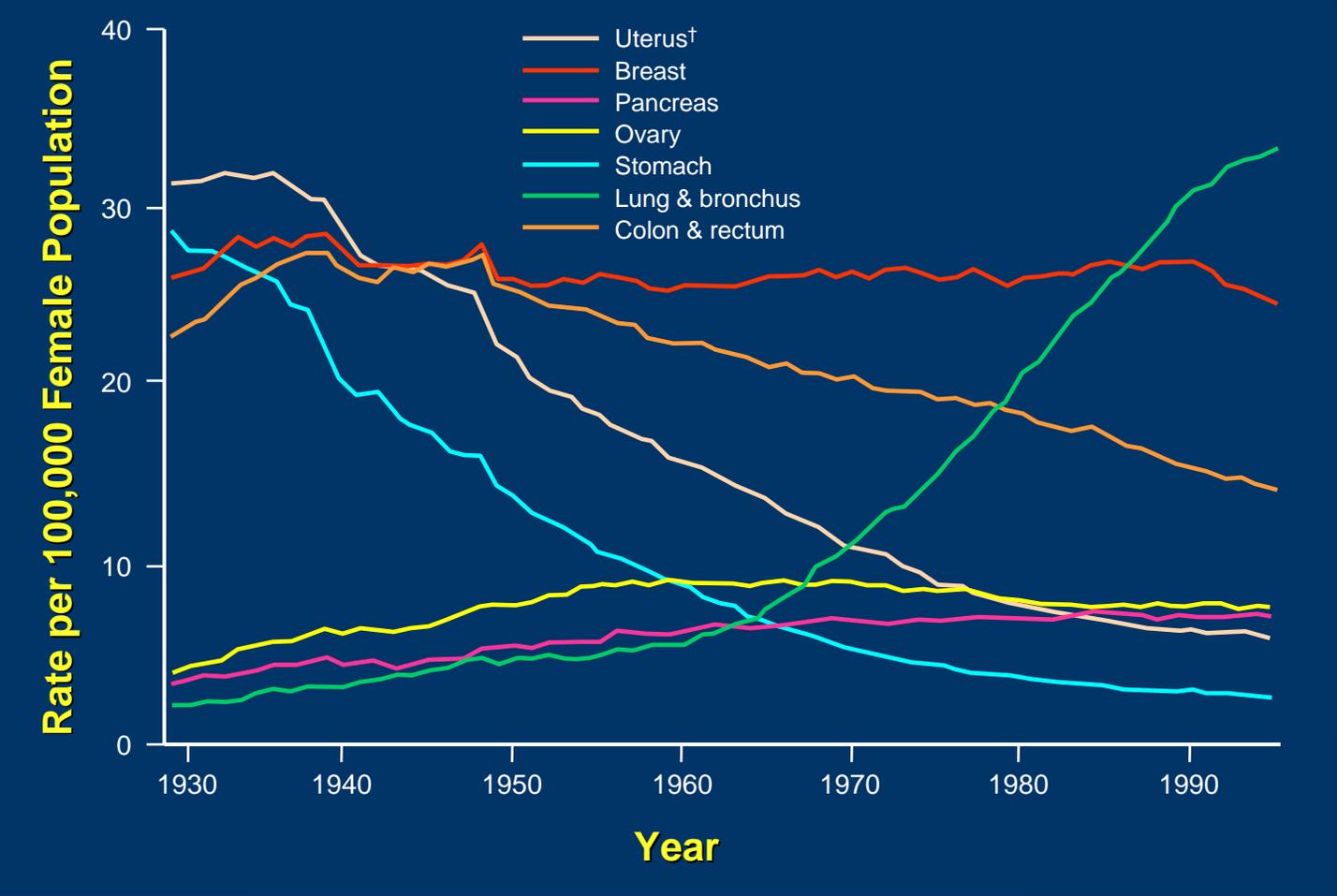
*Evolution of cancer death rates, males*



# ONCOLOGY

## Epidemiology

*Evolution of cancer death rates, females*



Adapted from Greenlee RT, et al. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:26.

# Evolution de la mortalité par cancer

## Cancers en progression

- **Sein, prostate**
  - vieillissement
  - habitudes de vie
- **Poumons, vessie**
  - Progression tabagisme femme +++
- **VADS**
  - stable, baisse consommation d 'alcool
- **Mélanomes**
  - bronzage, enfants ++
- **Hémopathies malignes**
  - lymphomes surtout
  - causes inconnues

# Evolution de la mortalité par cancer

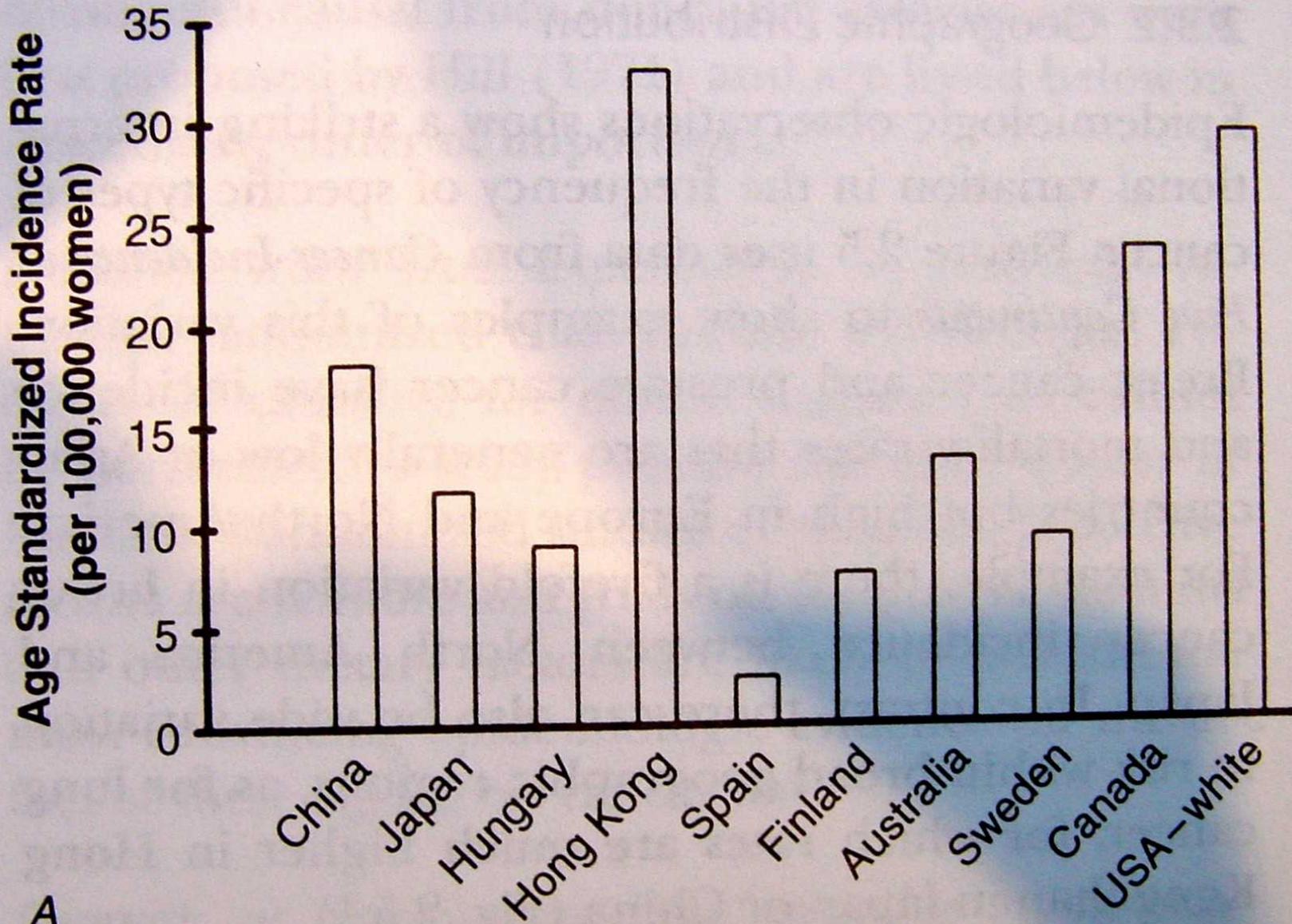
## Cancers en régression

- **Estomac**
  - progrès conservation aliments
- **Col utérus**
  - dépistage

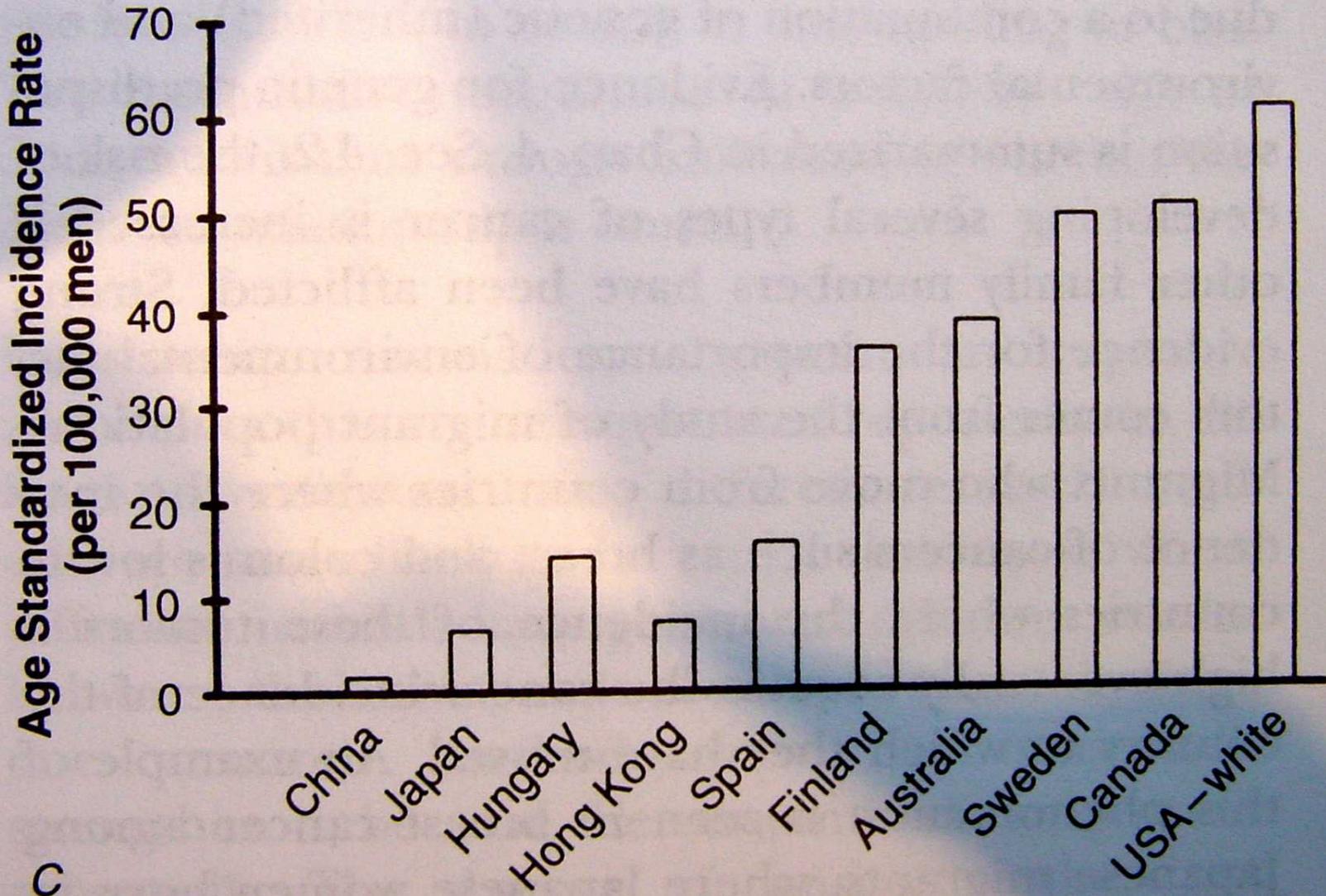
# VARIATIONS GEOGRAPHIQUES

# Cancers dans le monde

- **Taux standardisés :**
  - *les plus élevés :*
    - USA (Texas)
    - Europe
  - *Les plus bas*
    - Inde
    - SE asiatique
    - Afrique (Ouganda)
- **Cancer le plus fréquent :**
  - Poumon + 1 000 00 décès/an



A



C

# ONCOLOGY

## Epidemiology

### *Cancer incidence by world region*

Rank	Males		Females	
	Region	Incidence/ 100,000	Region	Incidence/ 100,000
1	N. America	369.9	N. America	277.5
2	Australia/N.Z.	312.7	Australia/N.Z.	254.0
3	W. Europe	294.8	N. Europe	234.5
4	Japan	270.9	S. America*	230.1
5	N. Europe	270.0	W. Europe	210.4
6	E. Europe	269.4	Micronesia/ Polynesia	205.2
7	S. Europe	256.0	Southern Africa	187.8
8	S. America*	255.1	Melanesia	185.6
9	Southern Africa	247.4	S. America†	185.0
10	Eastern Asia‡	235.7	Central America	180.1

\*Temperate South America.

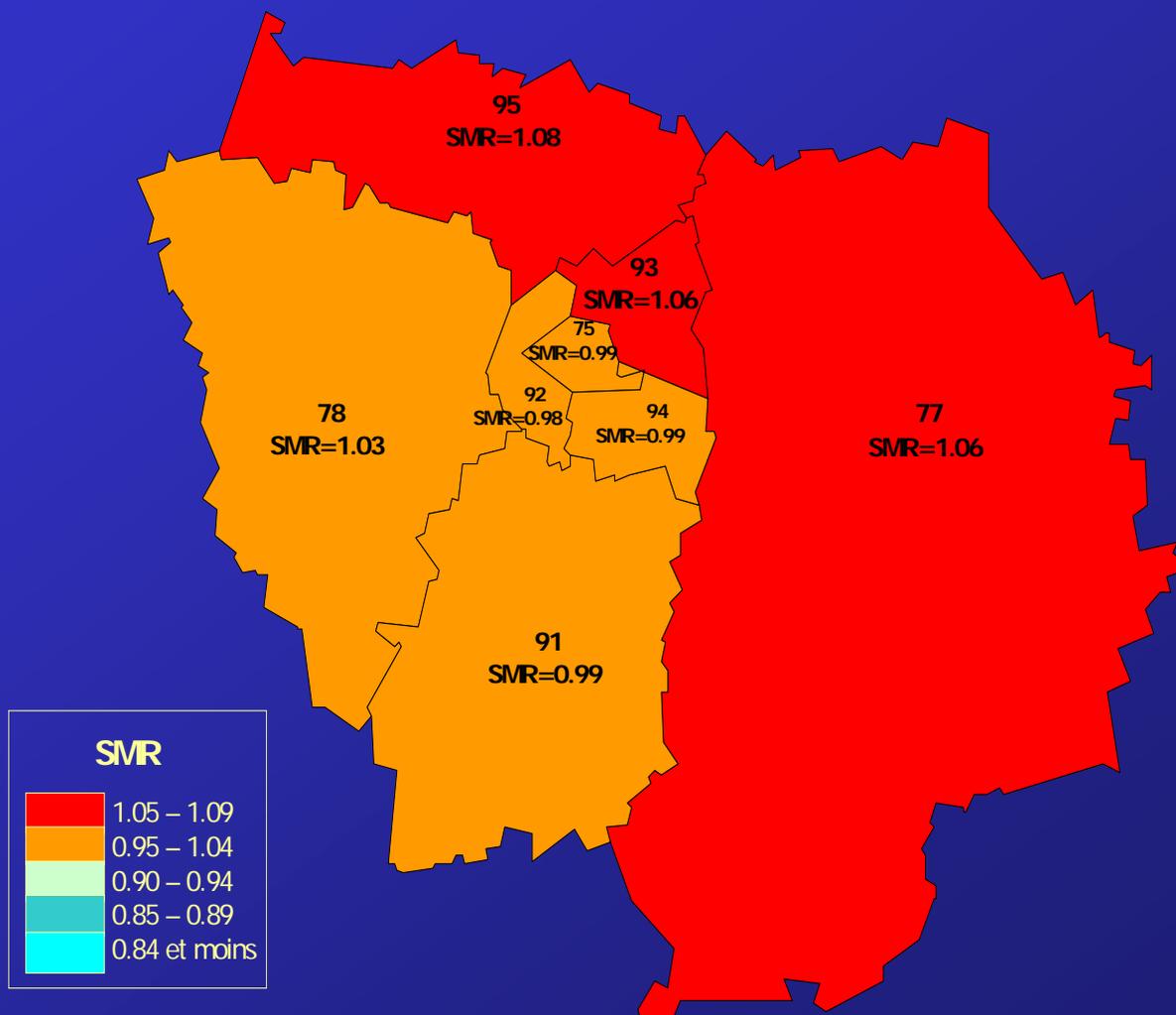
†Tropical South America.

‡Other than Japan or China.

# Mortalité par cancers (toutes localisations)

## 1994-1996

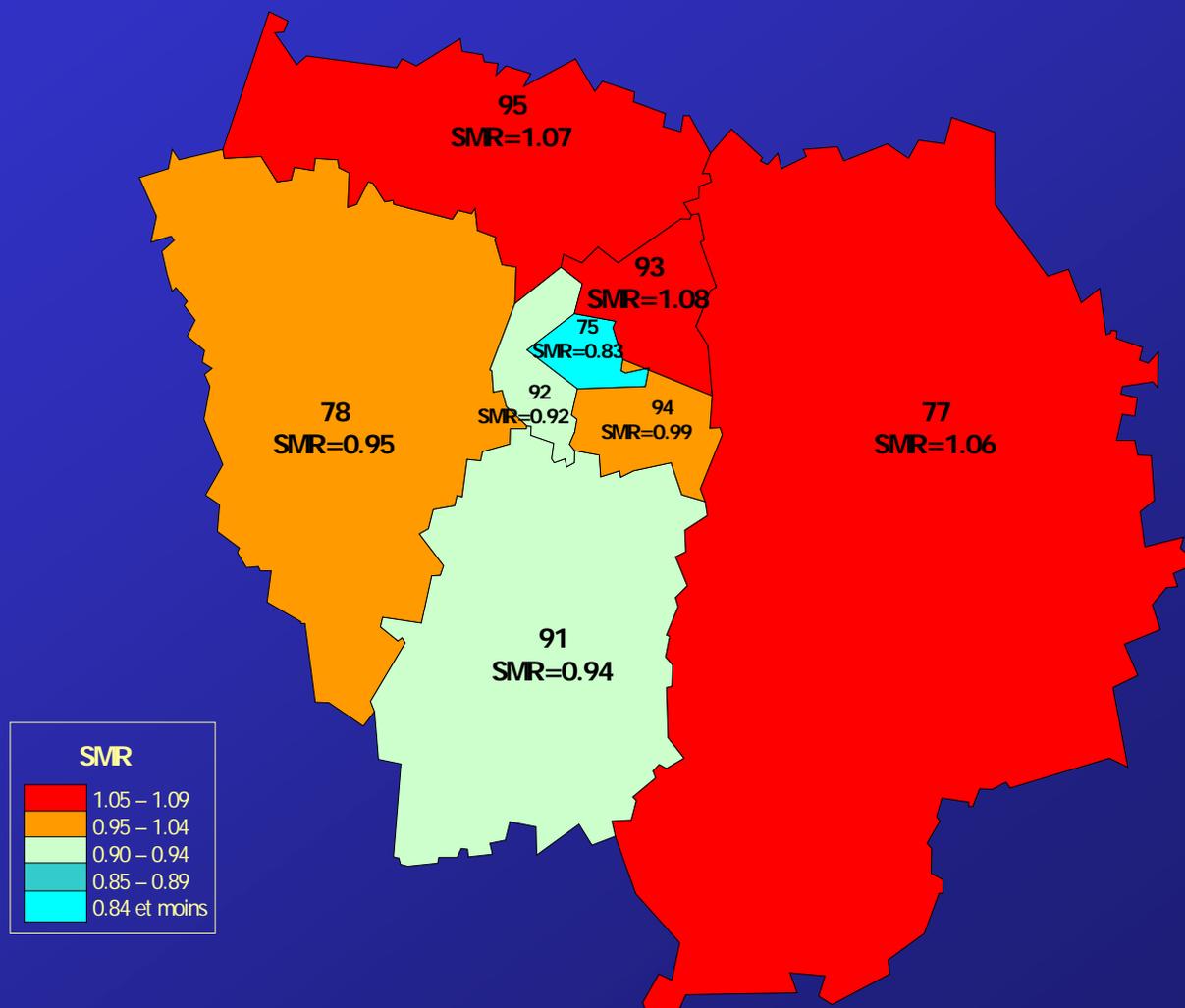
### Femme



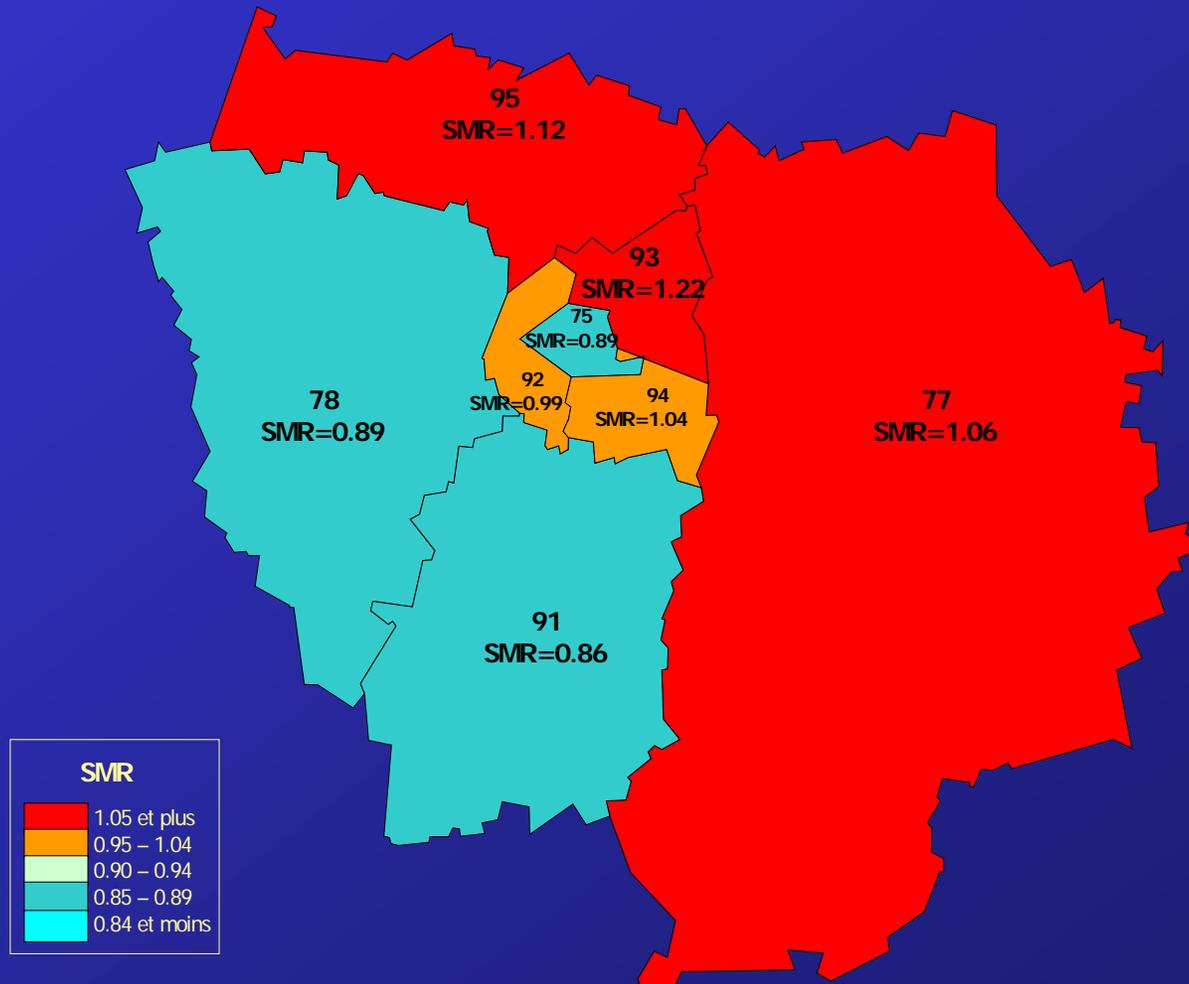
# Mortalité par cancers (toutes localisations)

## 1994-1996

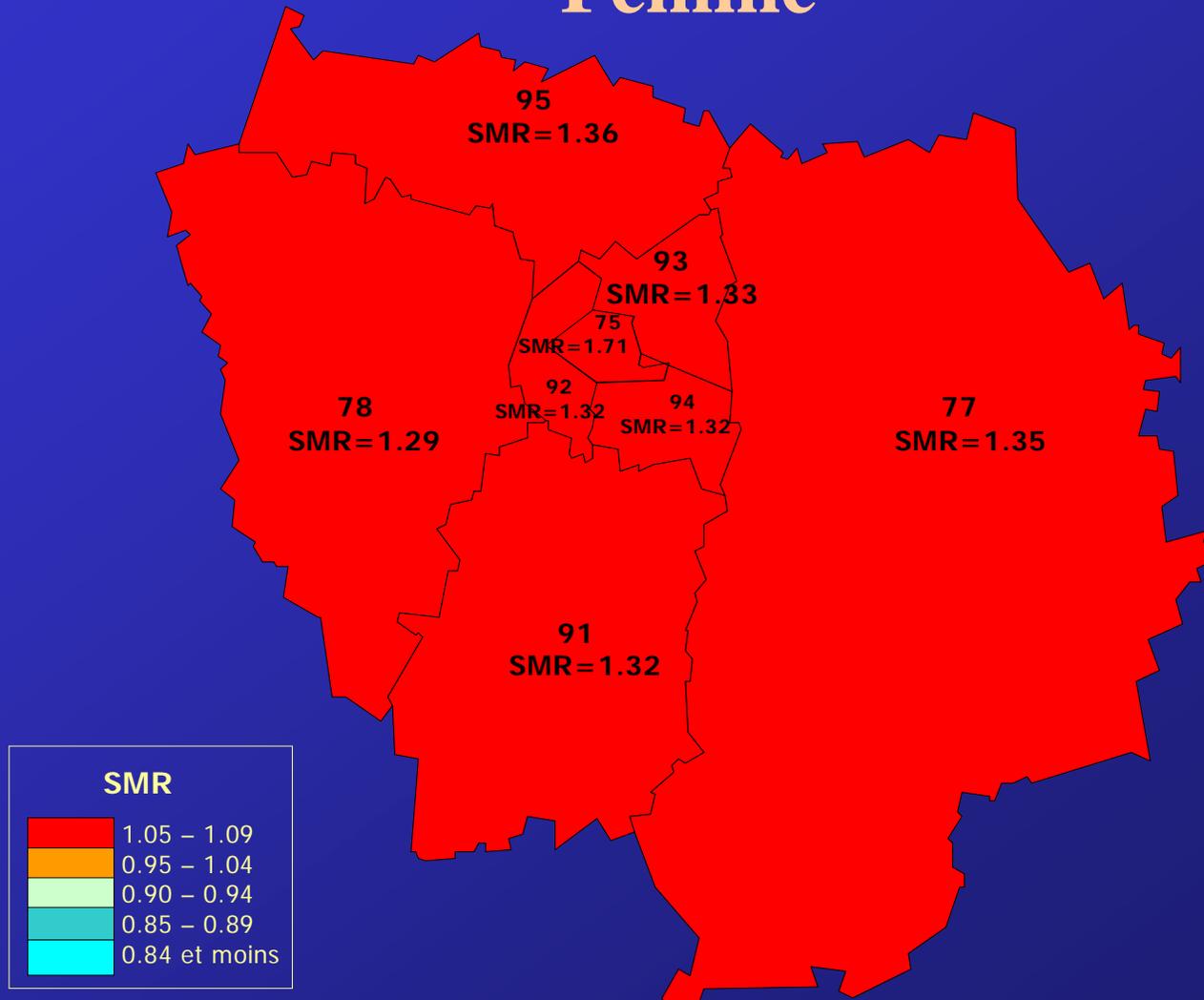
### Homme



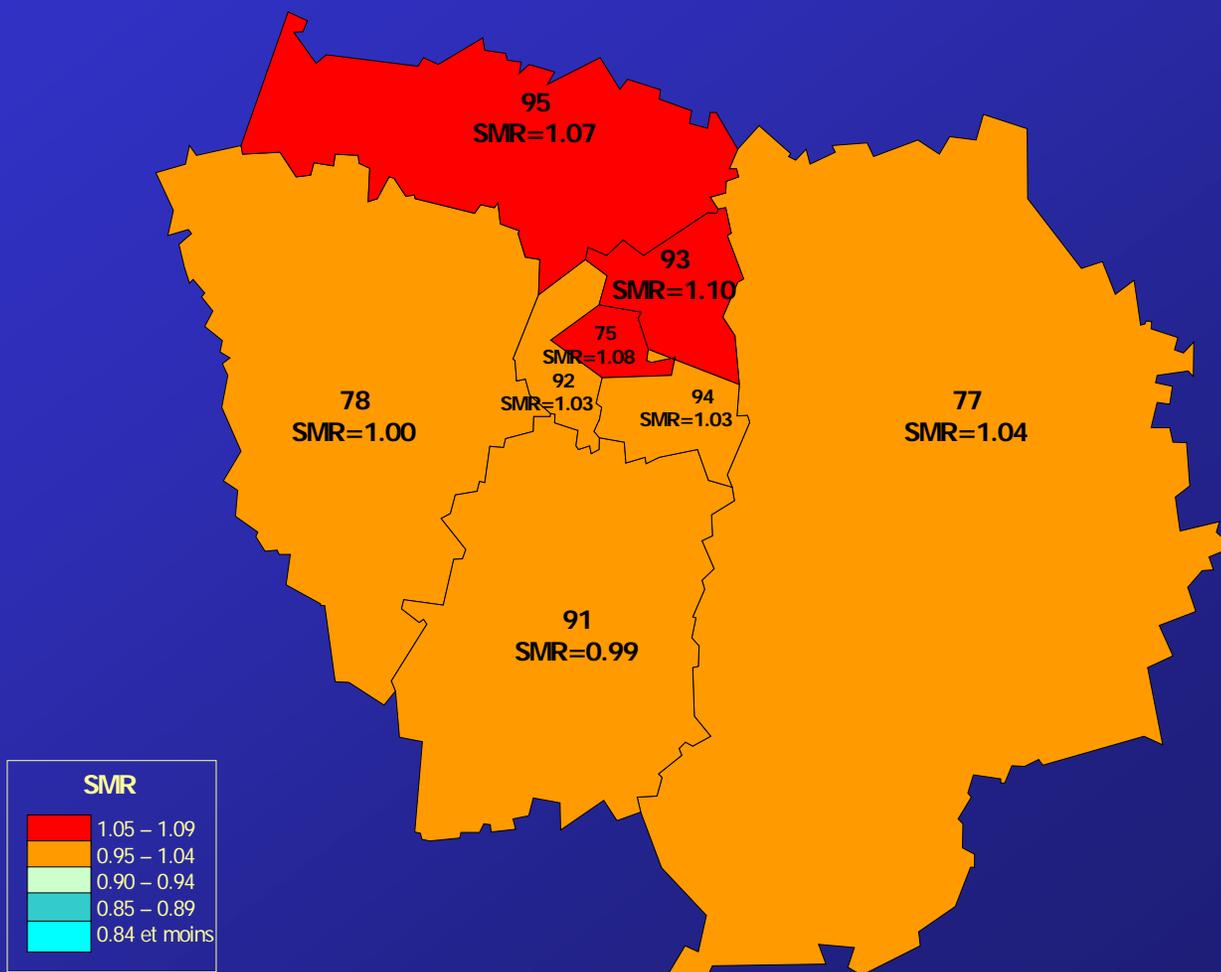
# Mortalité par cancer du poumon 1994-1996 Homme



# Mortalité par cancer du poumon 1994-1996 Femme

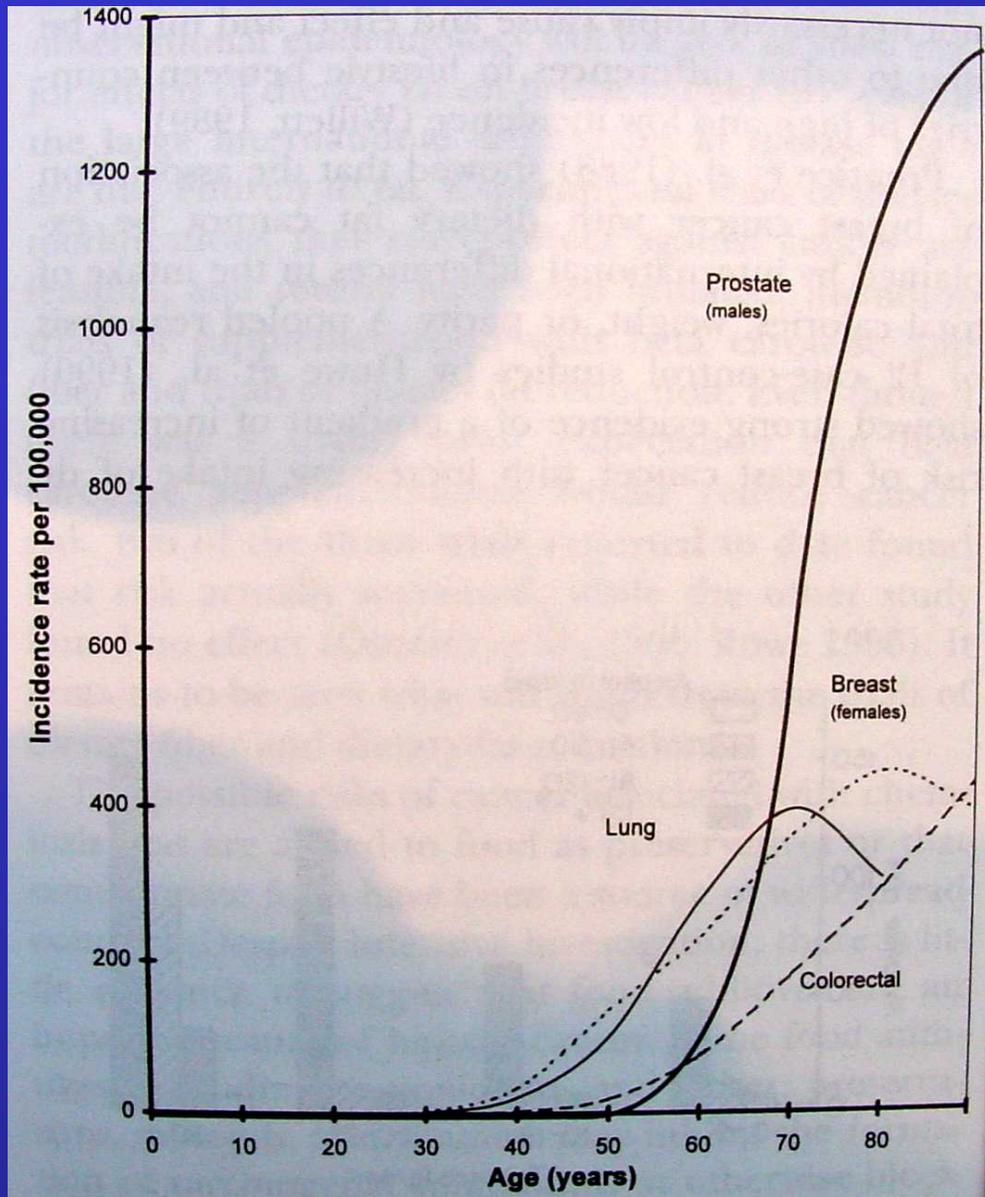


# Mortalité par cancer sein 1994-1996



# **DISTRIBUTION EN FONCTION DE L'AGE**

- **Forte influence de l'âge sur l'incidence**
- **Petit pic dans l'enfance**
- **Pic principal après 50 ans**
- **Correspond à un modèle de cancérogénèse à plusieurs étapes**



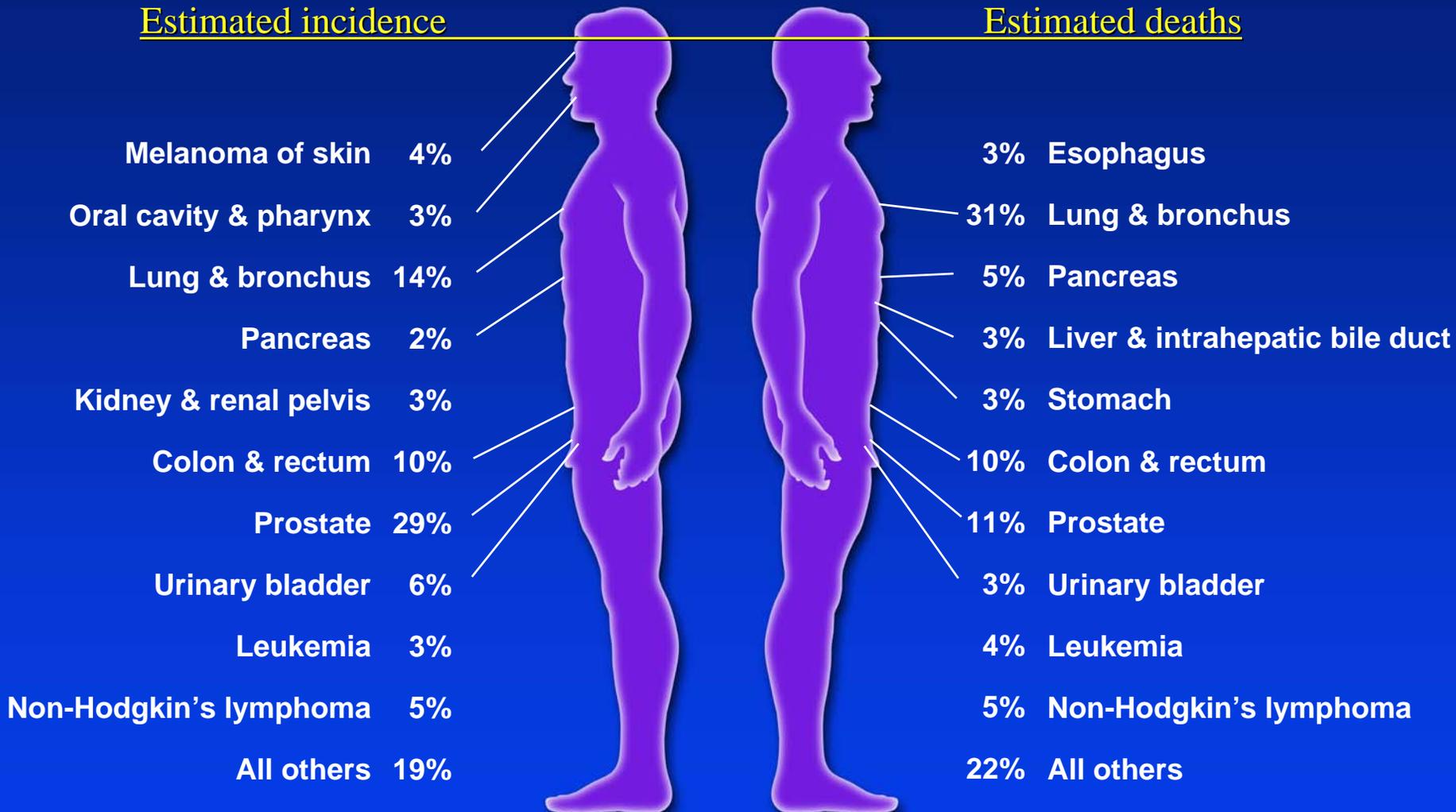
# ONCOLOGY

## Epidemiology

### *Male cancer statistics*

#### Estimated incidence

#### Estimated deaths



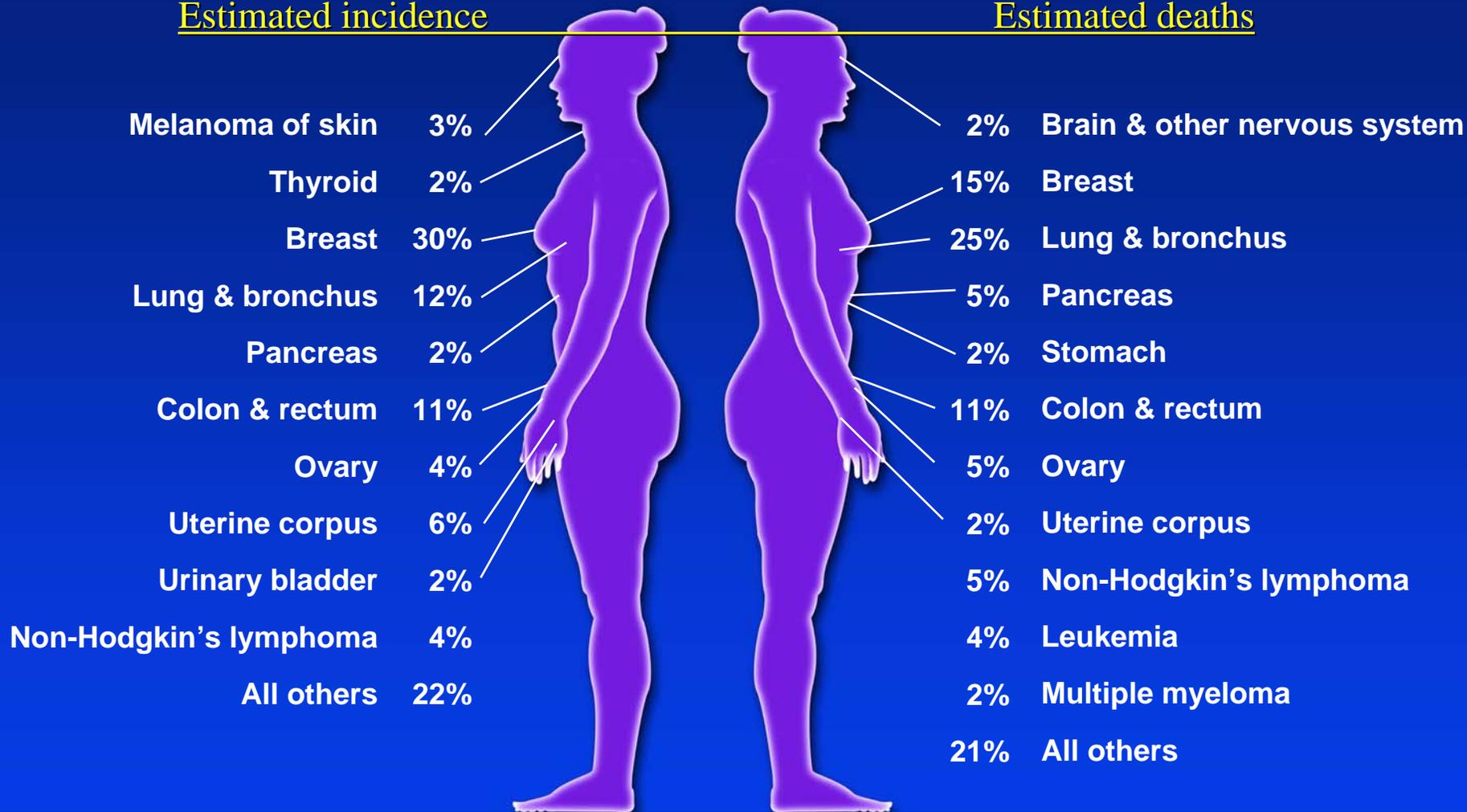
# ONCOLOGY

## Epidemiology

### *Female cancer statistics*

#### Estimated incidence

#### Estimated deaths



# Origine des cancers

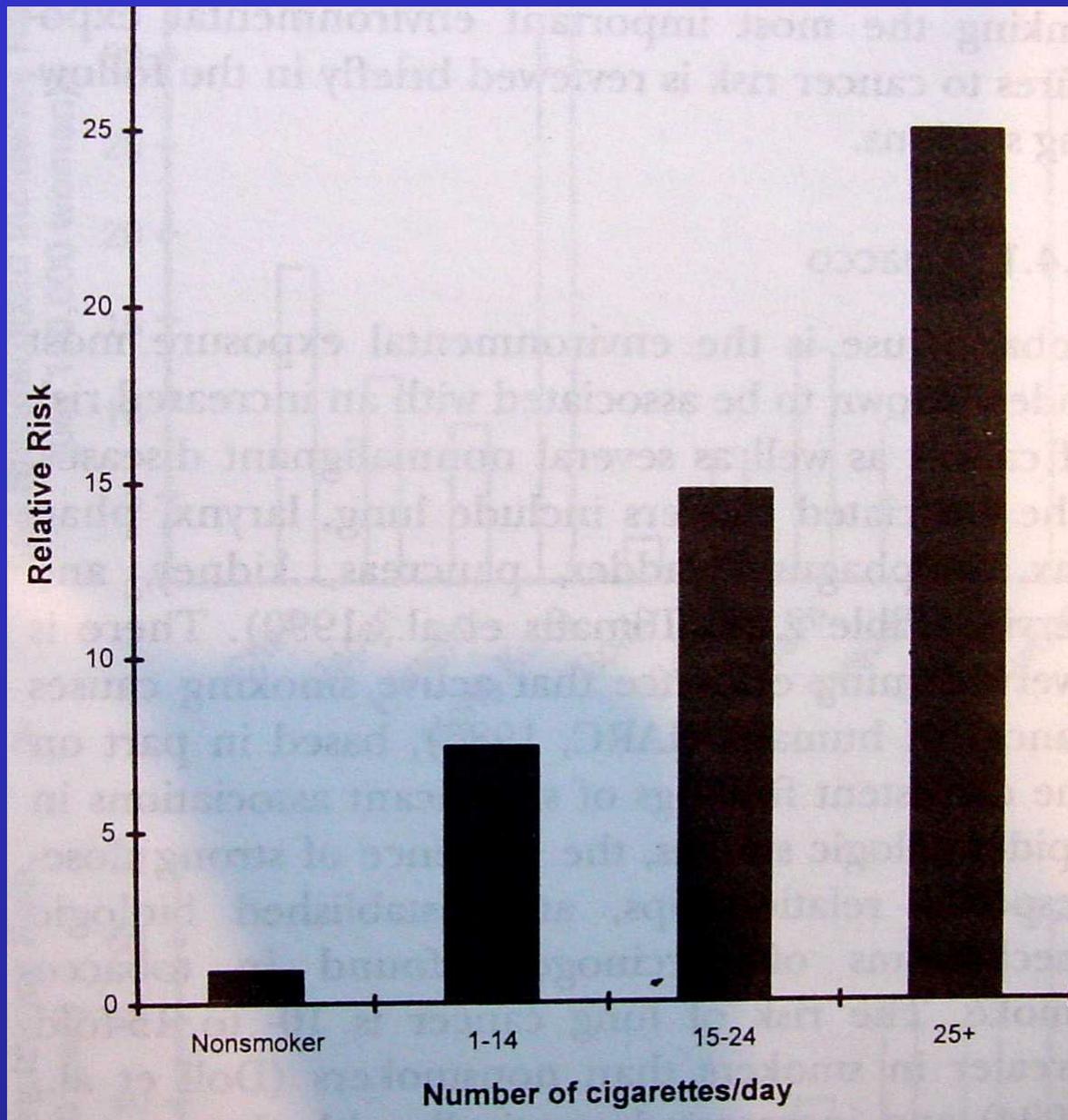
- Cause héréditaire 5 %
- Autres 95 %
  
- TABAC 30 %
- ALIMENTATION 30 % (dont alcool : 3 %)
- HORMONES : 20 %
- INFECTION : 10 %
- RAYONS 5 %
- EXPOSITION PROFESSIONNELLE 4 %

# TABAC

- Tabac = facteur environnemental le plus important
- Impliqué dans cancers du : poumon, larynx, pharynx, œsophage, vessie, pancréas, rein, col de l'utérus

# TABAC

- **EFFET CANCERIGENE DEMONTRE**
  1. **Études épidémiologiques**
  2. **Relation dose –réponse**
  3. **Substances carcinogènes identifiées dans la fumée de tabac**
  4. **Constatations expérimentales**
  5. **Risque x 10à15**
  6. **relatif du tabagisme passif=1,3à1,5**
  7. **Interactions avec d'autres facteurs**



# Nombre de décès dans le monde liés au tabac (si les habitudes tabagiques persistent)

2000-2025	≈ 150 millions
2025-2050	≈ 300 millions
2050-2100	≈ > 500 millions
TOTAL pour XXI <sup>e</sup> siècle	≈ 1 000 millions
TOTAL pour XX <sup>e</sup> siècle	≈ 100 millions

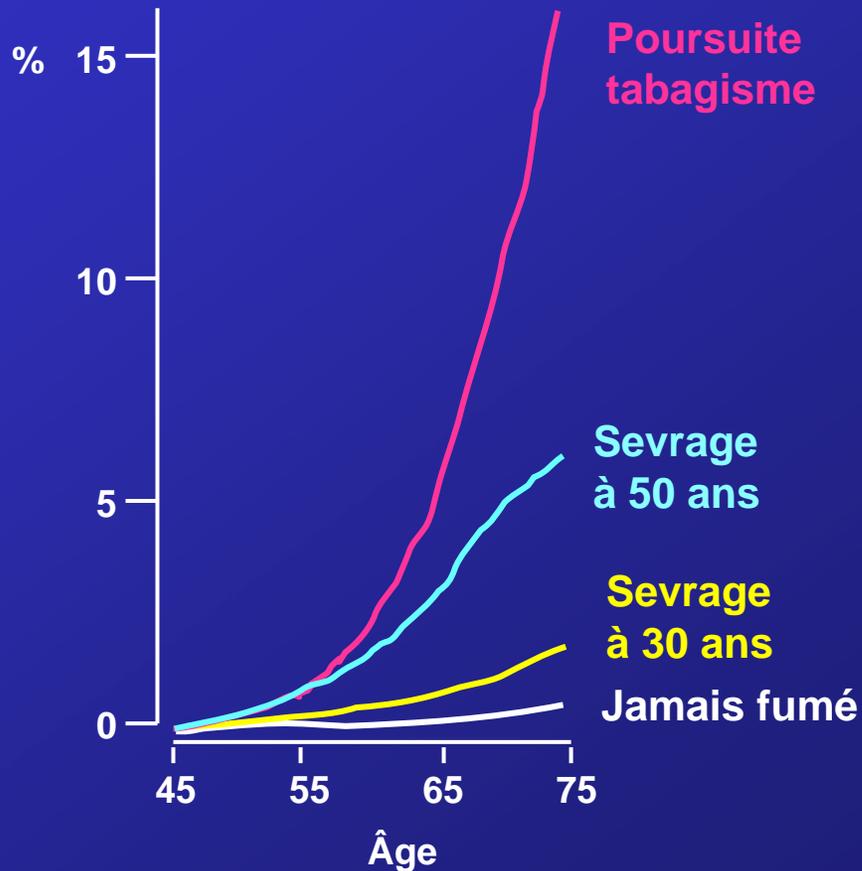




### 3 « Take Home Messages »

- **Le risque est élevé : 1 fumeur sur 2 sera tué**
- **1 fumeur sur 4 disparaîtra jeune (35-69 ans)**
- **L'arrêt du tabac “marche”**

# Mortalité par cancer bronchique

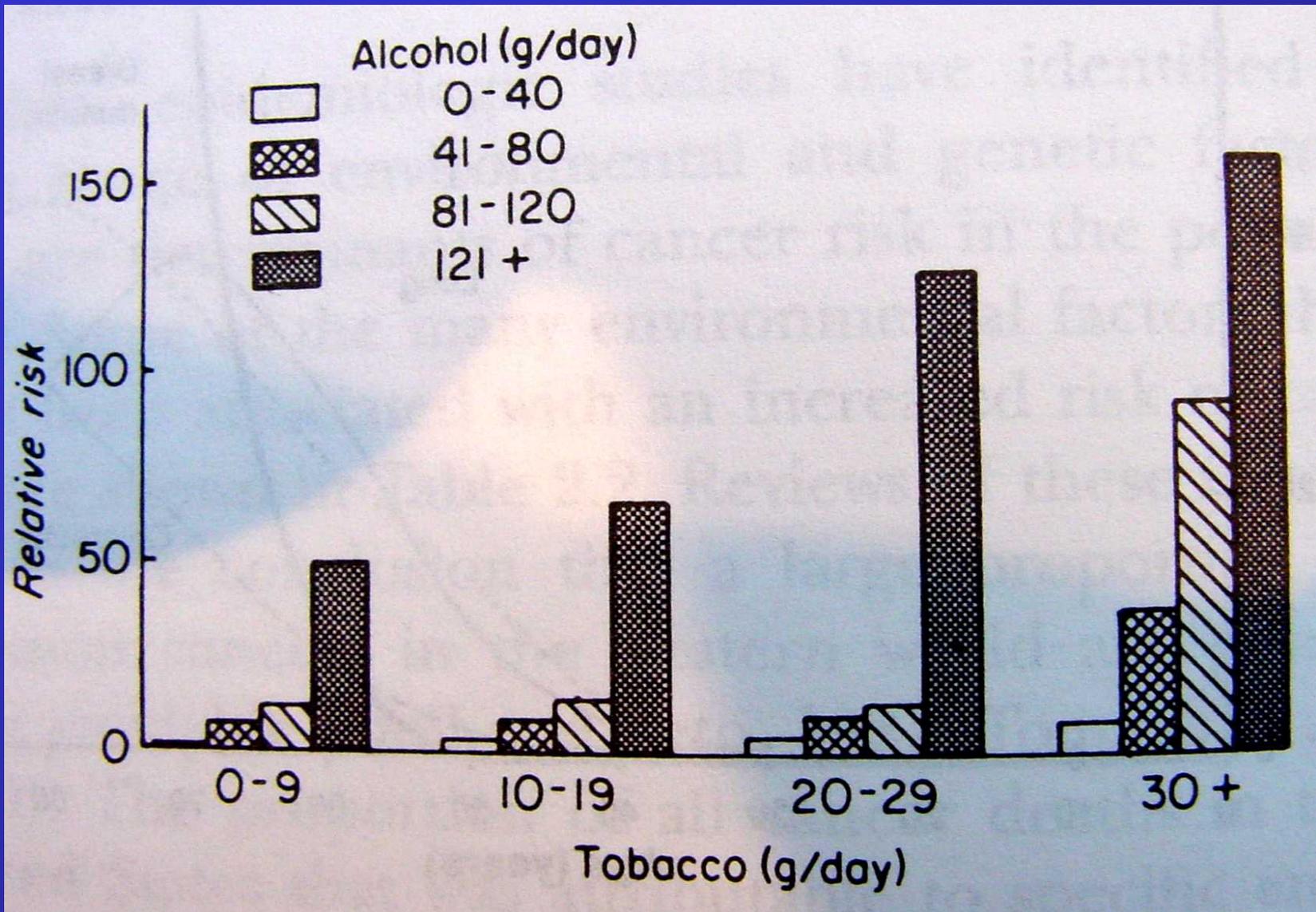


# Alcool



# ALCOOL

- **Risque de cancers des VADS en association avec le tabac**
- **Facteur de risque de cancer du sein(rr = 1,24)**



# ALIMENTATION

- **Corrélation entre ingestion de graisses et cancers du sein ,du colon , de l'ovaire, de la prostate ,de l'endomètre, du pancréas**
- **Effet préventif du carotène ,des fibres?**
- **Risque du à des contaminants :aflatoxine**
- **Risque du à des additifs : nitrites**

# EXPOSITION PROFESSIONNELLE

**AGENT**

**CANCER**

**AMIANTE**

**poumon ,mésothéliome**

**AMINES**

**AROMATIQUES**

**vessie**

**HYDROCARBURES**

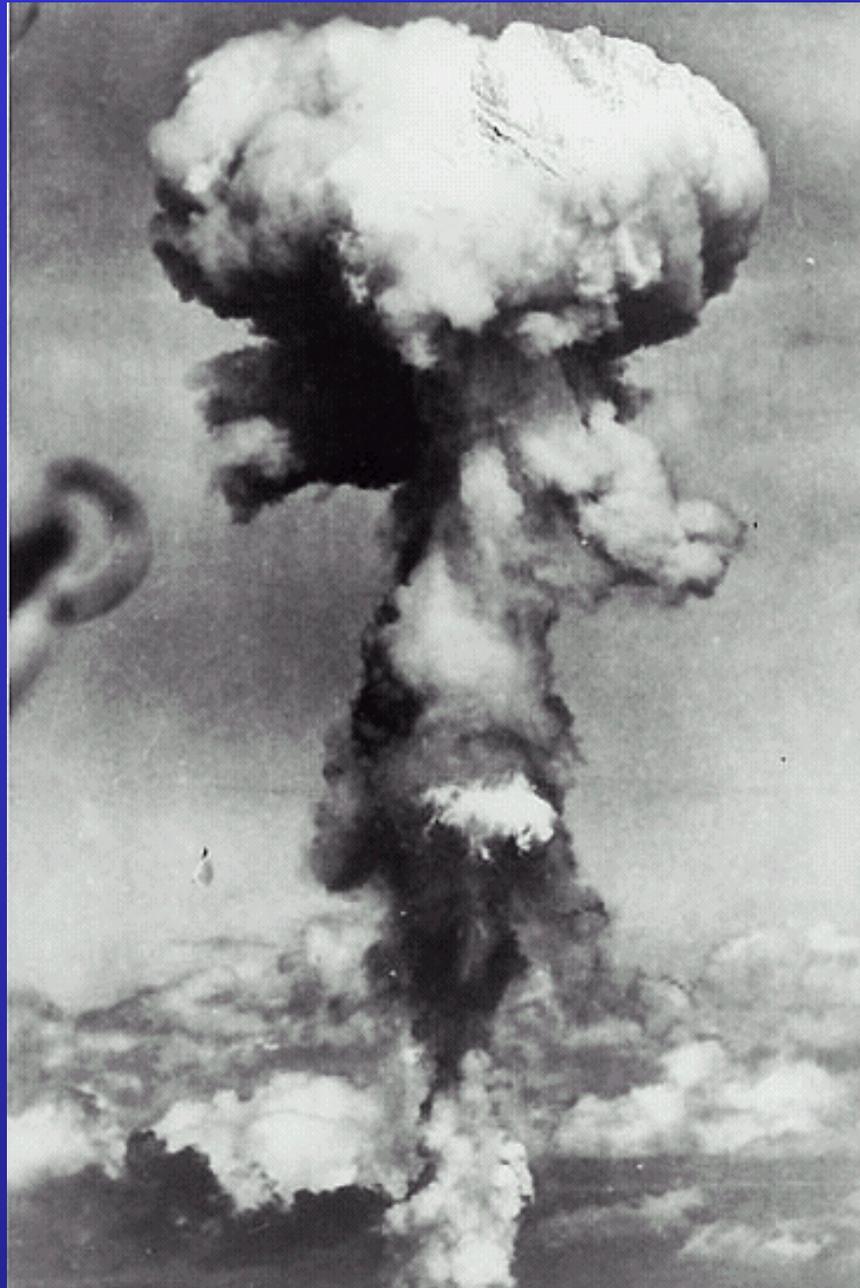
**poumon,peau**

**PESTICIDES**

**lymphomes**

**VINYL**

**foie**



# **RADIATIONS IONISANTES**

## **HIROSHIMA ET NAGASAKI**

**93000 survivants de la bombe A suivis depuis 1950**

**1. Augmentation du risque de leucémie dans les 5 à 10 ans**

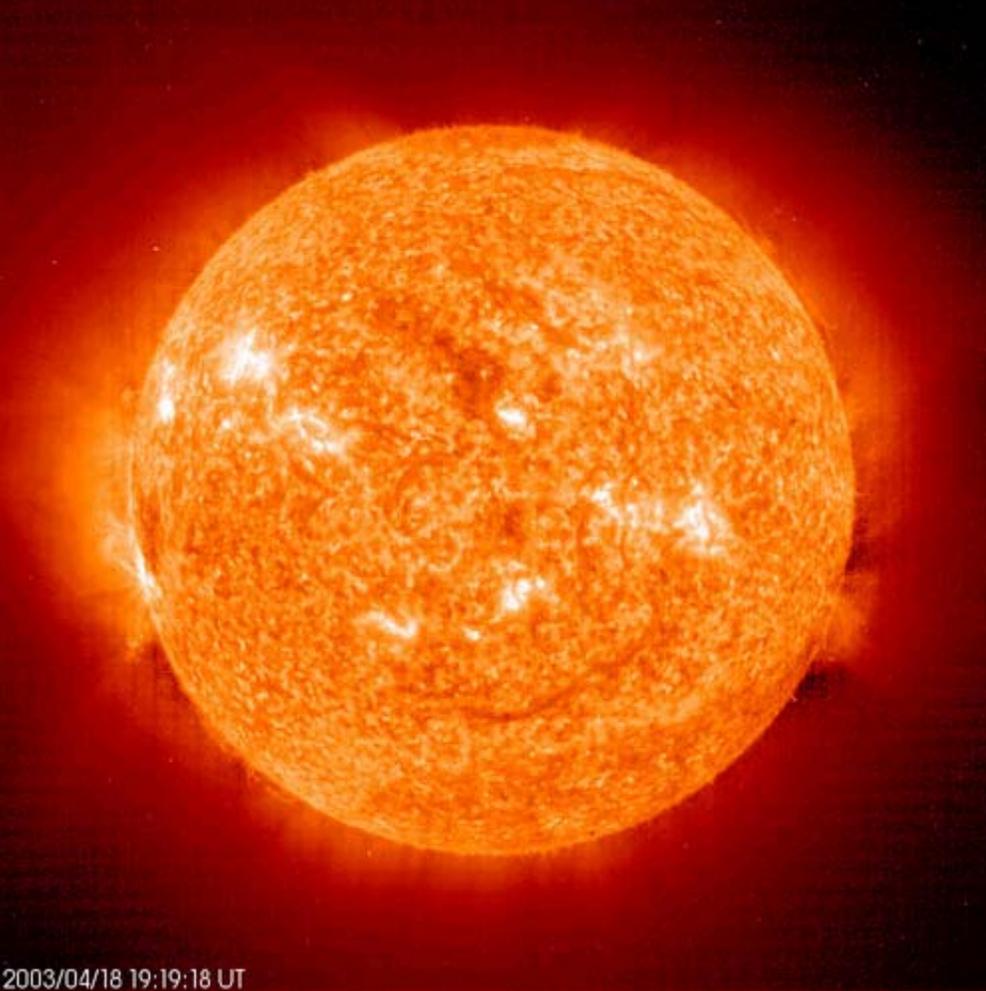
**2. Puis augmentation du risque de tumeurs solides**

## **CHERNOBYL**

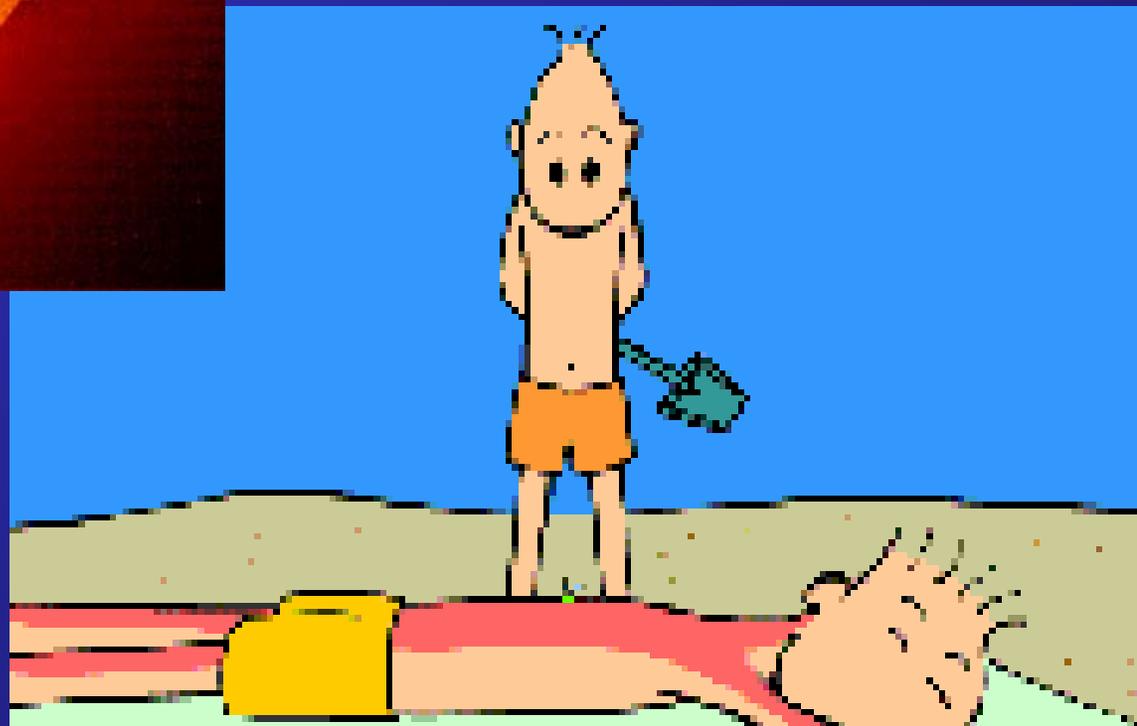
**Tumeurs de la thyroïde chez l'enfant**

# Exemples historiques de cancers radio-induits

<b>Exemple de cancérogénèse</b>	<b>Cancers induits</b>
Survivants de bombes atomiques Traitement des spondylarthrites ankylosantes	Leucémie
Survivants de bombes A d'âge < 40 ans Surveillance radiographique des scoliose et des pneumothorax thérapeutiques	Cancers du sein
Enfants irradiés de Tchernobyl (surtout les filles) Irradiation du thymus ou des amygdales	Cancers de la thyroïde
Radiologistes, orthopédistes Traitement des teignes du cuir chevelu	Cancers cutanés
Mineurs d'uranium de Silésie	Cancers bronchiques
Radiographie après infection de Thorostrat (produit de contraste radioactif)	Angiosarcome du foie



2003/04/18 19:19:18 UT



# RAYONS ULTRA-VIOLETS

- **Corrélation entre latitude et incidence des cancers cutanés**
- **Zones exposées**
- **Terrain génétique**
- **UV B +++**

# FACTEURS HORMONAUX

- **Impliqués dans les cancers du sein ,de l'endomètre,de la prostate**
- **Effet protecteur de la grossesse sur le sein**
- **Contraceptifs oraux :risque après 10 ans**
- **THS :risque pour l'endomètre avec estrogènes seuls**

# **FACTEURS VIRAUX**

**HTLV-1**

**leucémie**

**PAPILLOMA**

**col utérin**

**EBV**

**lymphome de Burkitt**

**naso-pharynx**

**HEPATITE B**

**hépatocarcinome**

**HIV + HERPES V8**

**sarcome de Kaposi**

# Les virus à ARN (rétrovirus)

## Virus à ARN (rétrovirus)

**Virus**

**Cancers associés**

**Actions oncogéniques  
connues**

HTLV-1

Lymphomes à cellules T

Pas d'intégration de  
séquence oncogène, mais  
activation de gènes multiples

HHV8

Sarcome de Kaposi

Sécrétions de facteurs de  
croissance (bFGF)

# Les virus à ADN associés aux cancers de l'homme

Virus	Cancers associés	Actions oncogéniques
Papovavirus HPV 16-18	Papillome, condylome Dysplasie ano-génital Cancer du col de l'utérus	Intégration au génome Inhibition de p53
Virus du groupe Herpés EBV	Lymphome de Burkitt Certains lymphomes B Maladie de Hodgkin Cancer du rhino- pharynx	Intégration dans le génome Sur expression de Bcl2 Surexpression du récepteur au TNF Immortalisation des cellules
Hépadna virus HBV (cofacteur aflotoxique)	Carcinome hépatocellulaire	Activation des oncogènes de c-fos, c- myc Inhibition de p53

# **FACTEURS GENETIQUES**

**RETINOBLASTOME**

**GENES DE PREDISPOSITION**

**CANCERS DU COLON**

**CANCERS DU SEIN**

**SYNDROME DE LI-FRAUMENI**

# Rétinoblastome

- **Forme héréditaires : 40 %**
- **Survenance avant 7 ans, souvent bilatérales**
- **Transmission autosomique dominante**
- **Délétion constitutionnelle du gène Rb situé sur le chromosome 13**
- **Risque de transmission à la descendance 40 à 50 %**
  - 1 mutation germinale, 1 mutation somatique
- **Formes sporadiques**
  - 2 mutations somatiques

## Principales prédispositions héréditaires des cancers à transmission dominante

Maladie	Sites	Gènes	Chromosome
Rétinoblastome héréditaire	Rétine, os	Rb	2p
Cancer médullaire héréditaire (MEN II)	Thyroïde, parathyroïde, surrénales	RET	10q
MEN I	Parathyroïde, surrénales, pancréas	MEN 1	11q
Neurofibromatose de Recklinghausen	Système nerveux, sites variés	NF 1	17q
Syndrome de Li-Fraumeni	Sein	P53	17q
Polypose adénomateuse familiale	Côlon gauche, rectum	APC	5q

## Principales prédispositions héréditaires des cancers à transmission dominante

Maladie	Sites	Gènes	Chromosome
Syndrome de Li-Fraumeni	Sein	P53	17q
Polypose adénomateuse familiale	Côlon gauche, rectum	APC	5q
Syndrome de lynch (HNPCC)	Côlon droit	MSH2	2q
Von Hippel-Lindau	Rein, Système nerveux	VHL	3q
Cancers du sein spécifique de site	Sein	BRCA 1	17q
Cancers du sein et de l'ovaire	Sein et ovaire	BRCA2	13q
<b>Mélanome héréditaire</b>	<b>Peau</b>	<b>MTS</b>	<b>9q1 1q</b>

# Caractères des cancers familiaux du côlon et du rectum

	FAP	HNPCC
Incidence	1 %	1 à 3 %
Risque d'apparition de cancer	100 %	70 %
Age du risque de cancer	15 à 40 ans	25 à 40 ans
Nombre de polypes	> 100	< 10
Siège des cancers	Côlon gauche	Côlon droit
Autres cancers	Sarcome, adénomes gastro-intestinaux	Endomètre, sein, pancréas, estomac

# Cause des cancers

	<b>Pourcentage des décès par cancer</b>	<b>Variation de ce pourcentage</b>
<b>Alimentation et style de vie</b>	<b>35</b>	<b>10-70</b>
<b>Tabac</b>	<b>30</b>	<b>24-40</b>
<b>Virus</b>	<b>10</b>	<b>2- ?</b>
<b>Comportement sexuel</b>	<b>7</b>	<b>1-13</b>
<b>Hérédité (ou causes inconnues)</b>	<b>6</b>	<b>2-9</b>
<b>Environnement professionnel</b>	<b>4</b>	<b>2-8</b>
<b>Alcoolisme</b>	<b>3</b>	<b>2-15</b>
<b>Facteurs géophysiques (ex UV)</b>	<b>3</b>	<b>2-4</b>
<b>Pollution (air, eau)</b>	<b>2</b>	<b>1-5</b>
<b>Pratiques médicales</b>	<b>1</b>	<b>0,5-3</b>

# Cancer

400 ans av JC : Les prêtres-médecins grecs  
(Asclépiades) le dénomme «KARKINOS»

Ambroise Paré : «Tumeur contre nature»

Début du  
XIXe siècle : Bichat reconnaît l'unicité de la  
maladie  
Prolifération tissulaire anormale

Fin du XIXe siècle : Cancer : maladie de la cellule

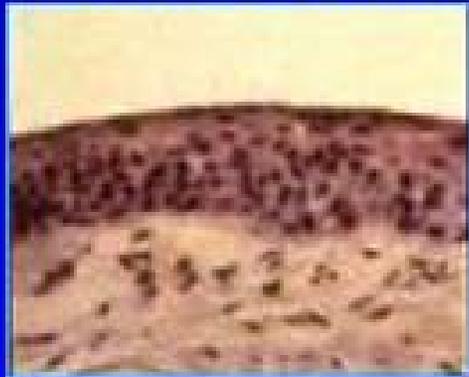
XXe siècle : Cancer : maladie de l'information  
de la Cellule

# Le mécanisme décrypté

# Cancérogenèse par étapes



**Carcinogen Exposure**



**Prolifération Due to  
Accumulated Genetic Changes**



**Genomic Instability**



**Lung Cancer**



# Phénomène « cancer »

- Résulte de
  - l'augmentation de la prolifération cellulaire
  - la diminution de la mort naturelle des cellules (ou apoptose)

# Mécanismes génétiques de la carcinogenèse

- **Origine monoclonale : vérifié par**
  - **marqueurs génétiques : expression de G6PD**
  - **production anormale d'une Ig monoclonale(myélome)**
  - **analyse cytogénétique (leucémie myéloïde chronique, lymphome de Burkitt)**

# Mécanismes génétiques de la carcinogenèse

- **Anomalie responsable de transformation cancéreuse**
  - transmissible par division cellulaire
  - consiste en alteration majeure de l 'information génétique

**Cancer = maladie de l 'ADN**

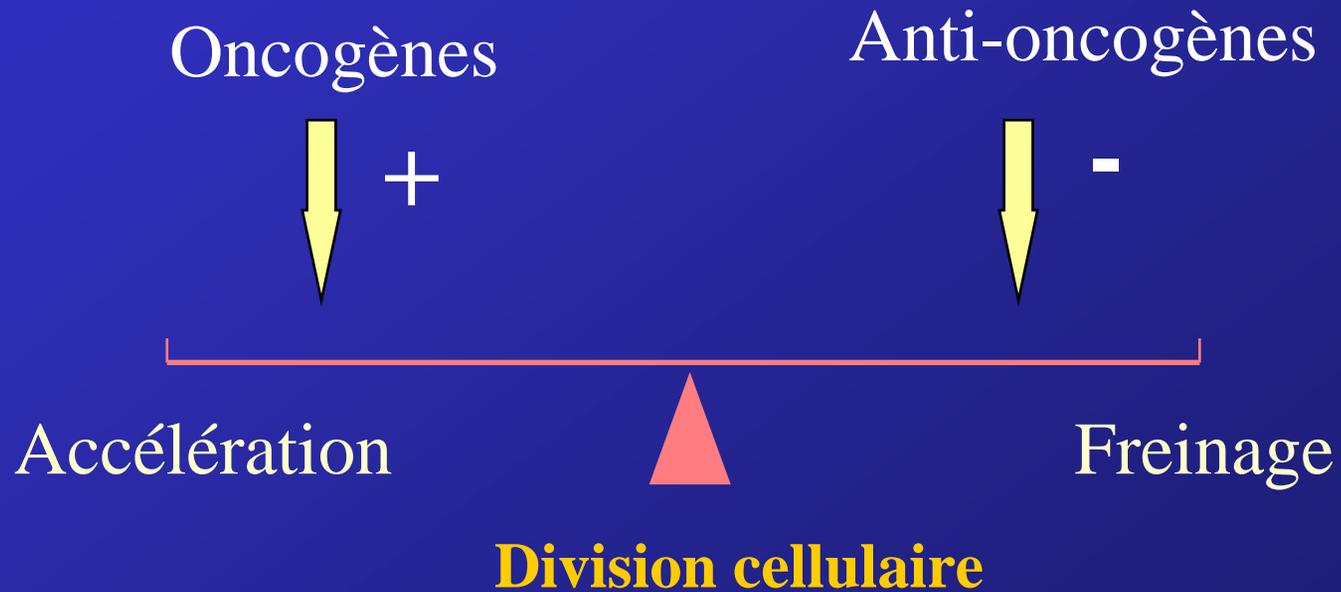
# Mécanismes génétiques de la carcinogenèse

- Accumulation successive de mutations
- 3 à 7 évènements

## Phénomène à plusieurs étapes

- Sir Percival Pott - XVII siècle -  
Cancer du scrotum chez ramoneur
- Expérience de Berenblum

# Régulation de la prolifération cellulaire normale



# Oncogènes

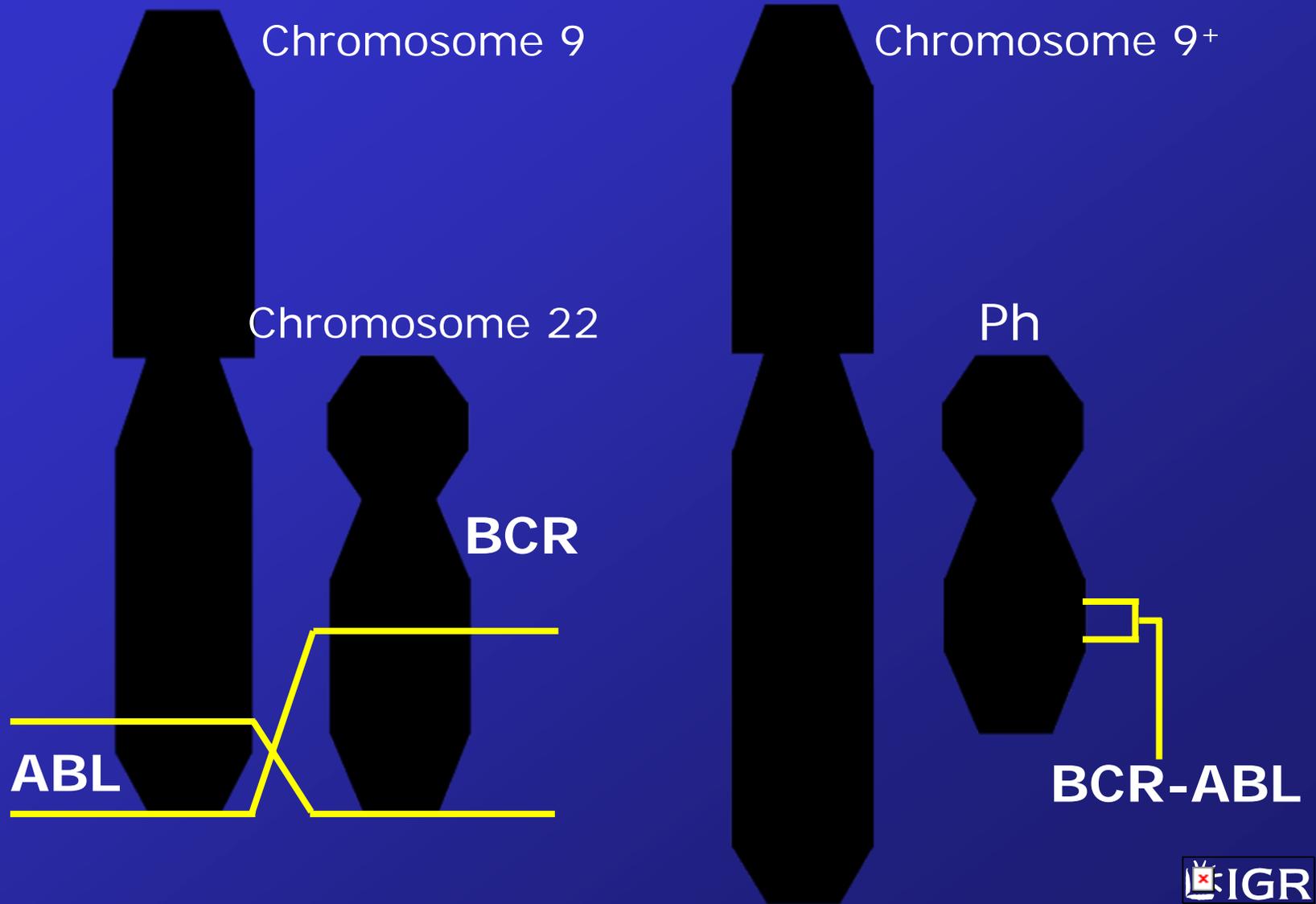
- Formes « mutées » des gènes cellulaires appelés proto-oncogènes.
- Production exagérée de protéines oncogènes
  - Duplication du gène
  - mal positionnement (translocation) qui l'active
    - Lymphome de Burkitt : translocation 8-14  
échange de matériel entre région oncogène c-myc et région codant pour des gènes d'immunoglobulines  
---> c-myc suractivé
    - Leucémie myéloïde chronique : translocation 9-22  
oncogène c-abl du chr 9 fusionné avec séquence bcr (breakpoint cluster region) du ch 22  
---> protéine de fusion

Myc

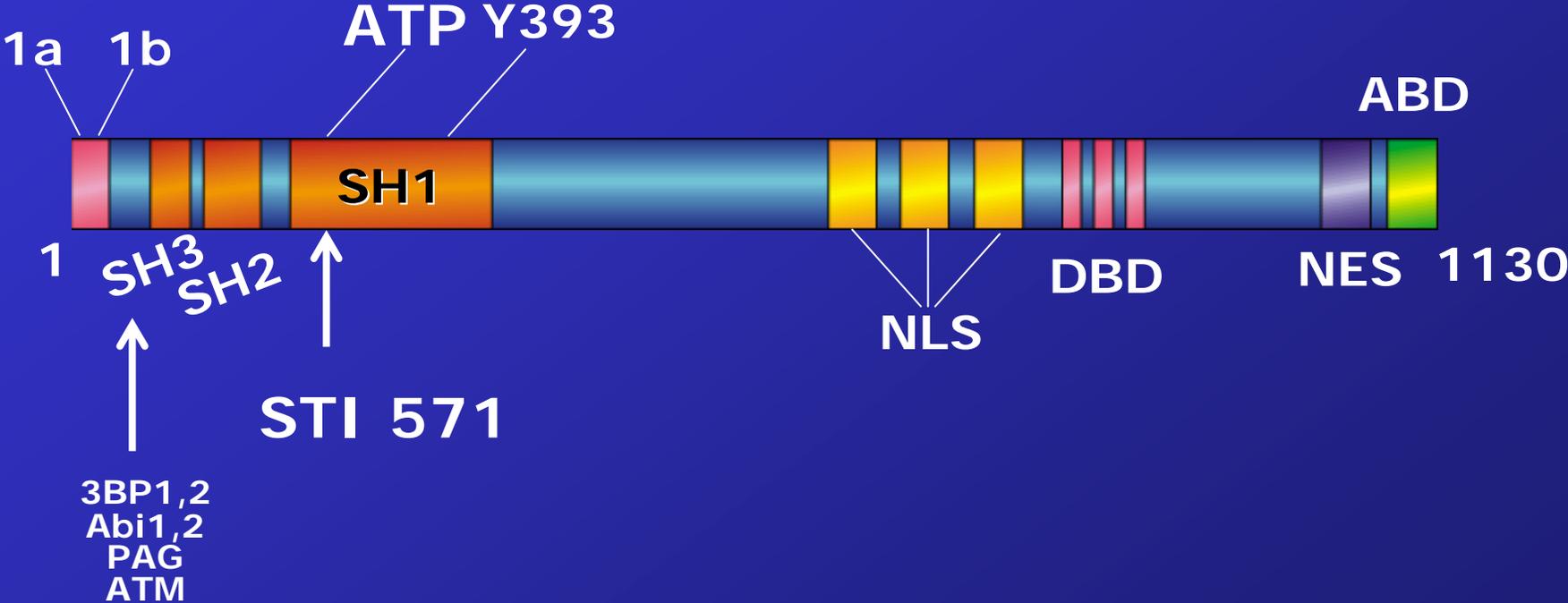
Ras

# The Philadelphia Chromosome

## t(9;22) Translocation



# Molecular Structure of c-ABL



# Quelques oncogènes et anti-oncogènes associés aux cancers humains

<b>Translocations 9/22 (BRC/ABL)*</b>	<b>Leucémie myéloïde chronique</b>
<b>Amplification de c-myc</b>	<b>Leucémie aiguë, cancer du colon, neuroblastome</b>
<b>Amplification de c- erbB2/HER2/neu</b>	<b>Adénocarcinome mammaire, cancer épidermoïde de la peau</b>
<b>Mutation de K-ras</b>	<b>Cancer du côlon, adénocarcinome du poumon</b>
<b>Hyper-expression de HA-ras</b>	<b>Cancer de l'ovaire</b>
<b>Délétion de p53</b>	<b>Nombreux cancers : sein, VADS, foie, col utérin, poumon...</b>

# Introduction

« La plupart des proto-oncogènes codent pour des protéines participant à la transduction d'un signal responsable de l'entrée en phase G1 du cycle cellulaire mais aussi :

- Différenciation cellulaire
- Apoptose
- Migration cellulaire
- Production de molécules favorisant la dégradation de la matrice extra-cellulaire »

## Introduction (2)

**« Ces protéines issues des proto-oncogènes peuvent faire partie de plusieurs grandes familles »**

- Récepteurs trans-membranaires à activité tyrosine kinase**
- Kinases « sérine-thréonine »**
- Récepteurs intracellulaires**
- GTPases de bas poids moléculaires**
- Facteurs de transcription**

## Introduction (3)

« Souvent ce sont des mécanismes d'hyper-expression ou de mutation rendant ces protéines constitutivement actives. Ces mécanismes sont à l'origine et/ou favorisent :

La transformation cellulaire,

La prolifération et

L'acquisition de propriétés intervenant dans la progression tumorale »

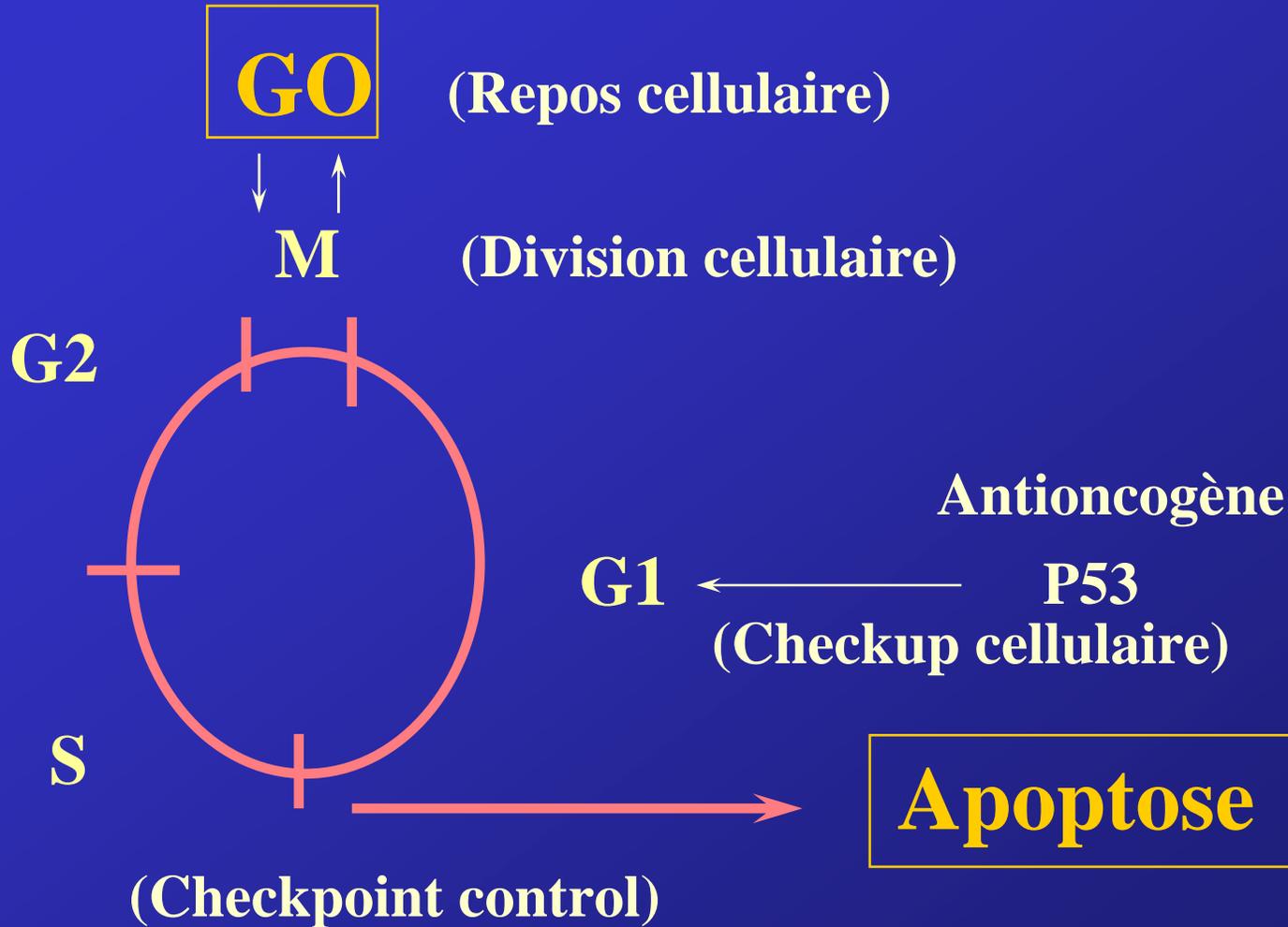
# Anti-oncogènes

- **Gène Rb :**
  - chromosome 13
  - rétinoblastome
- **Gène p53 :**
  - bras court chromosome 17
  - Syndrome de Li-Fraumeni
- **Gène APC :**
  - Chromosome 5
  - Polypose adénomateuse familiale
  - Appelés « Gate Keeper » ou Gardiens du génome
  - Contrôlent cycle cellulaire (passage G1-S)
- **Gène BRCA 1-BRCA2 :**
  - Formes familiales cancer du sein, ovaire

# Théorie de Knudson

- **Deux copies alléliques disparaissent**
- **Première mutation**
  - ancienne et transmise
  - ou
  - nouvelle et transmise
  - prézygotique
  - présence dans les cellules germinales
- **Deuxième mutation**
  - postzygotique
  - présente au niveau des cellules somatiques

# Cycle cellulaire



*Fréquence des mutations du gène suppresseur de cancer p53 et de  
l'oncogène ras  
identifiées dans les tumeurs solides chez l'homme*

<b>Tumeur</b>	<b>p53</b>	<b>ras</b>
<b>Cancer du pancréas</b>	-	<b>90</b>
<b>Cancer du côlon</b>	<b>&gt; 75</b>	<b>50</b>
<b>Cancer de la thyroïde</b>	-	<b>47</b>
<b>Séminome</b>	-	<b>40</b>
<b>Cancer du poumon</b>	<b>45</b>	<b>0-30</b>
<b>Mélanome</b>	-	<b>20</b>
<b>Cancer de la vessie</b>	<b>61</b>	<b>6</b>
<b>Cancer du sein</b>	<b>14</b>	<b>0</b>
<b>Cancer de l'ovaire</b>	<b>50</b>	<b>0</b>
<b>Cancer du col utérin</b>	-	<b>0</b>
<b>Cancer de l'oesophage</b>	<b>44</b>	<b>0</b>
<b>Cancer de l'estomac</b>	<b>37</b>	<b>0</b>
<b>Cancer du foie</b>	<b>50</b>	<b>0</b>
<b>Ostéosarcome</b>	<b>33-76</b>	-
<b>Rhabdomyosarcome</b>	<b>23</b>	-

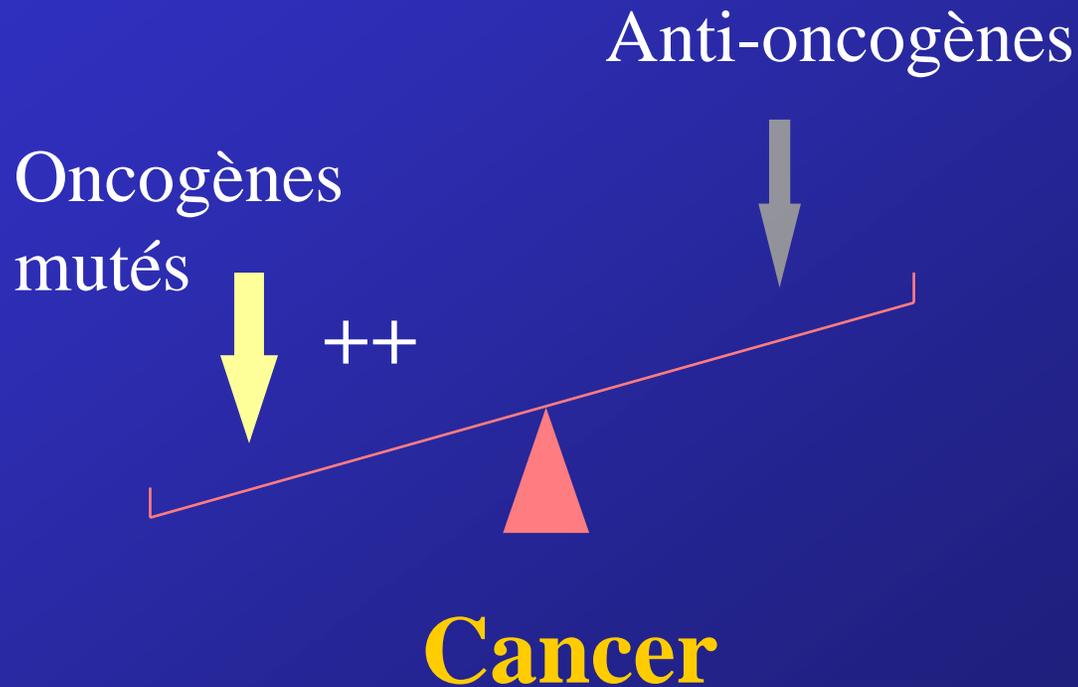
# Gènes de réparases

- **Participent à la réparation de l'ADN lorsqu'il est lésé**
- **Appelés aussi « caretakers »**
- **Controlent l'intégrité du génome**
- **Déficit d'un de ces gènes entraine accumulation de mutations favorisant l'apparition du cancer**
- **hMSH2,hMLH1,hPMS1,hPMS2 dans le colon**

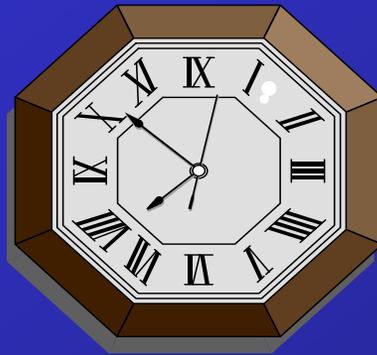
# Gènes de l'apoptose

- **Gène BCL2:action inhibitrice sur l'apoptose**
  - Surexprimé dans un certain nombre de cancers (ex :lymphome folliculaire )
- **Gène BAX :action positive sur l'apoptose**
  - Altéré dans plusieurs types de cancer
- **Gène p53 :régule ces 2 gènes en favorisant l'apoptose**

# Dérèglement des gènes régulant la prolifération cellulaire



# Activité télomérase dans les cellules cancéreuses



Horloge interne

Téломère

Chromosome  
de cellule  
normale



Cellule foetale



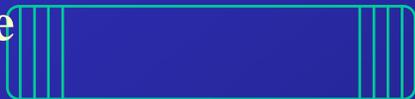
65 divisions



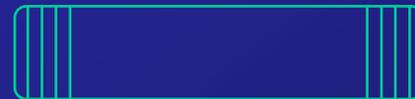
Cellule sénescence



Chromosome  
de cellule  
cancéreuse



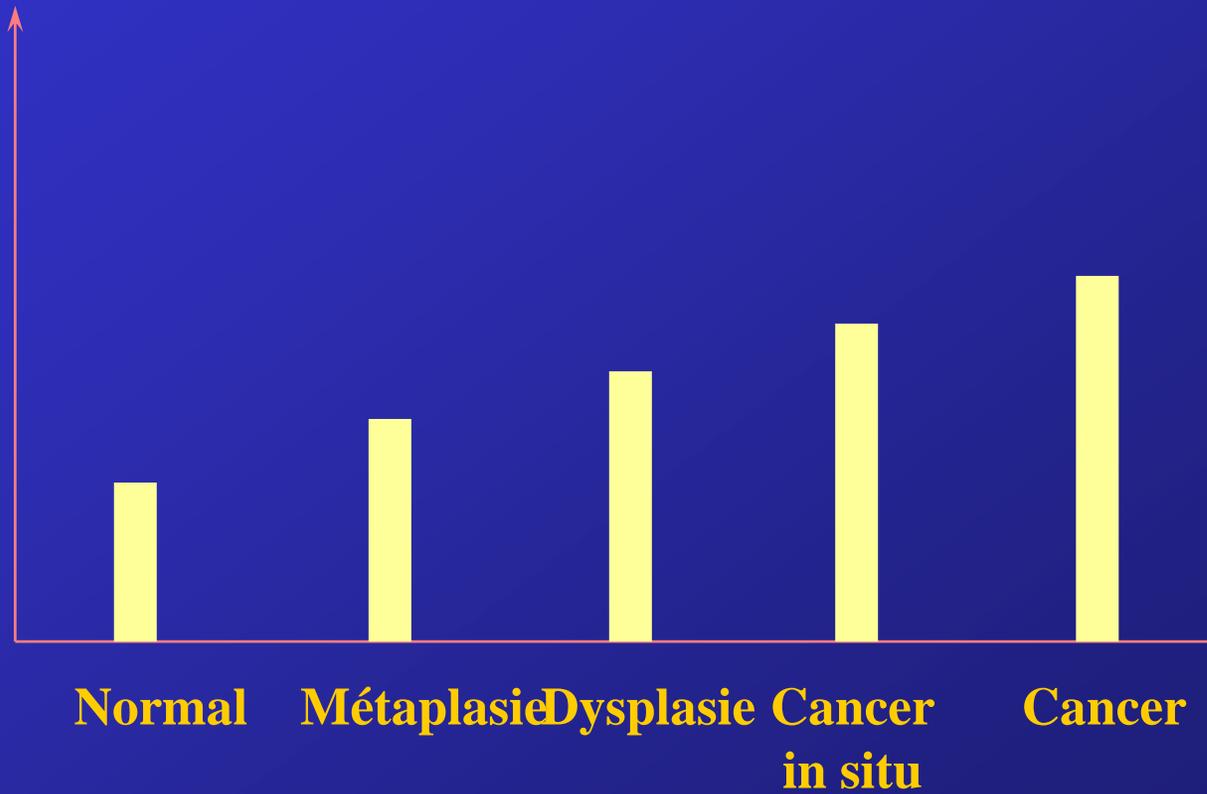
Cellule  
cancéreuse



Téломérase



# Activité télomérase



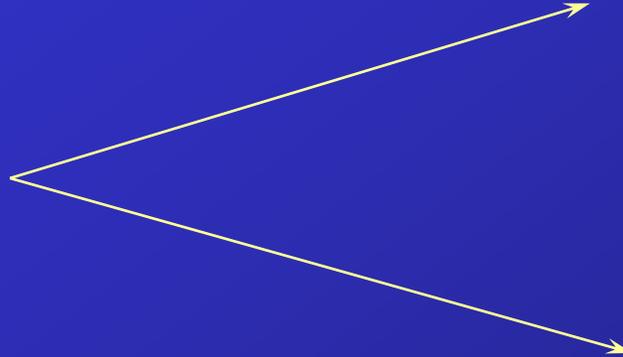
# **Cancer : un mécanisme bien identifié**

- **Activation des gènes de la prolifération des cellules**
- **Perte d'influence des gènes supresseurs de tumeurs**
- **Activation du gène de l'immortalisation des cellules**

# Cancérisation



**Cellule normale**



**Cellules  
immortalisées**



**Cellules  
transformées**

- Capables :**
- de croître sous l'influence de facteurs de croissance
  - envahir
  - métastaser

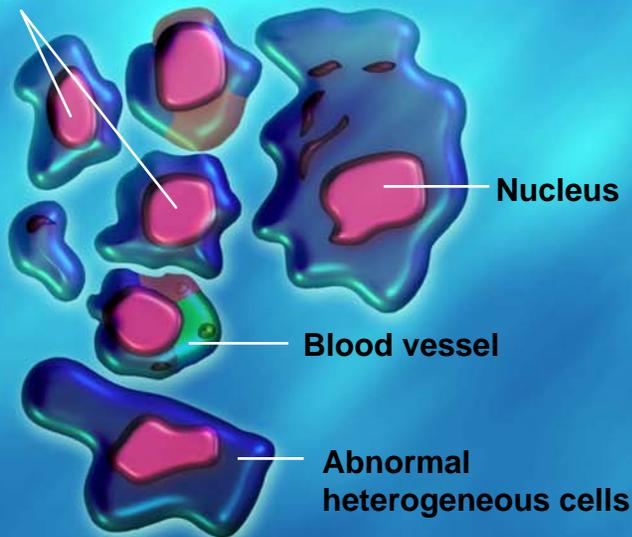
# ONCOLOGY

## Cancer biology

### Cancer cells vs normal cells

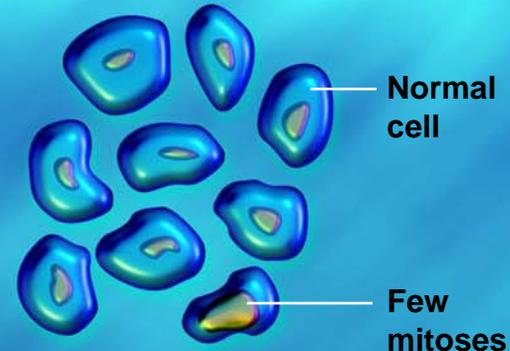
#### CANCER CELLS

Frequent mitoses



- Loss of contact inhibition
- Increase in growth factor secretion
- Increase in oncogene expression
- Loss of tumor suppressor genes
- Neovascularization

#### NORMAL CELLS



- Oncogene expression is rare
- Intermittent or coordinated growth factor secretion
- Presence of tumor suppressor genes

# Caractères cytologiques

- **une augmentation du rapport nucléocytoplasmique**
- **une anisocytose et une anisocaryose, de gros nucléoles**
- **et la fréquence des mitoses**

# Phénotype tumoral

- **prolifération incontrôlée**
- **perte de l'inhibition de contact**
- **croissance sans ancrage**
- **anomalies de synthèse protéique (enzymes, molécules de type embryonnaire).**

# Les événements successifs de la carcinogenèse

La Cancérogenèse	Mécanismes possibles
<b>1. Initiation tumorale</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Atteinte par un carcinogène,</li><li>- Activation ou dérégulation d'un oncogène</li></ul>
<b>2. Promotion et progression</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Amplification des gènes</li><li>- Perte ou mutation de gènes suppresseurs (anti-oncogènes)</li></ul>
<b>3. Prolifération incontrôlée</b>	Dérégulation des signaux de croissance (synthèse, récepteurs, transmission du signal)

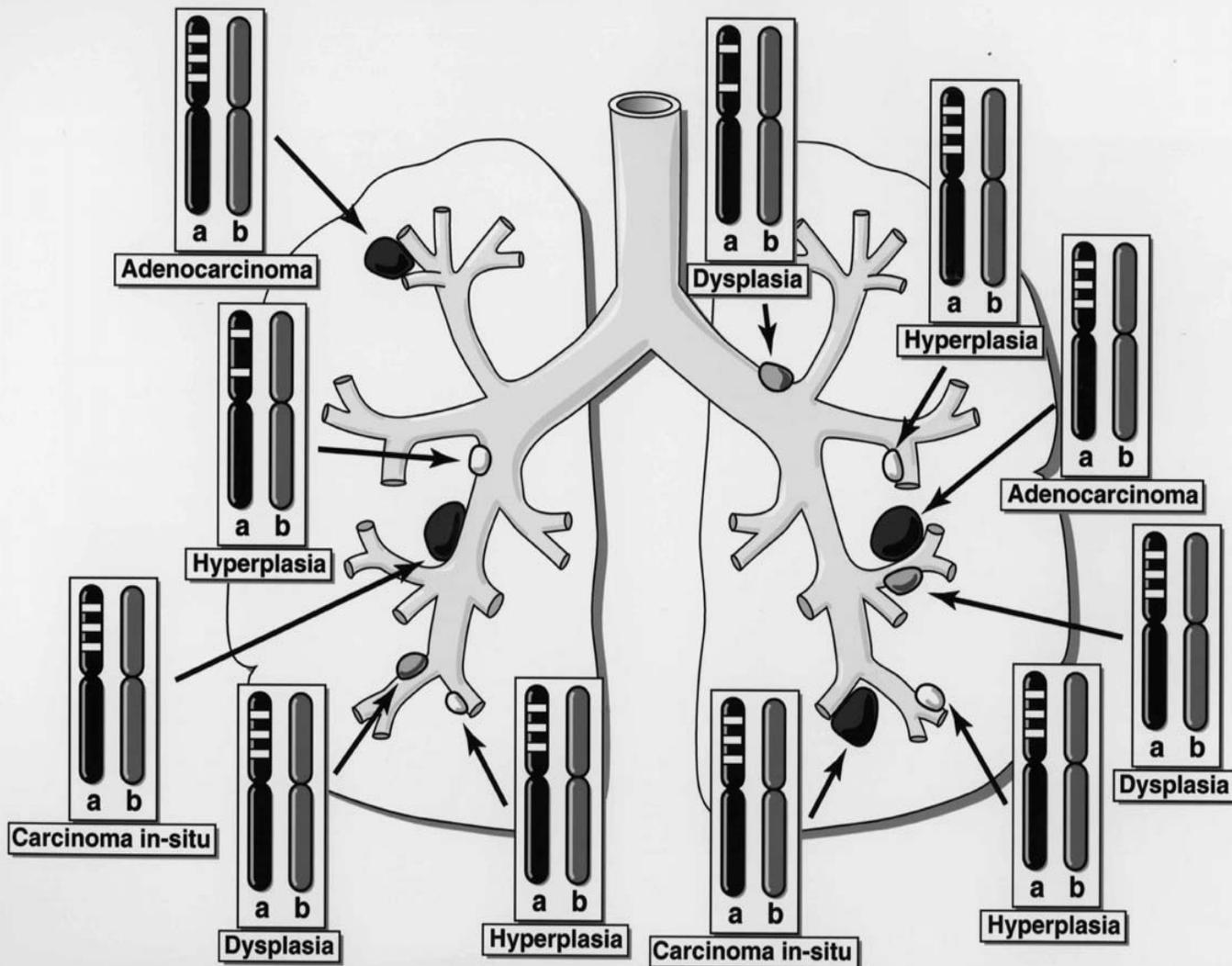
# Les événements successifs de la carcinogenèse

Évolution de la tumeur dans l'organisme	Mécanismes possibles
4. Angiogenèse	Synthèse de facteurs angiogéniques
5. Invasion locale	- Facteurs entraînant la perte d'adhésivité – Facteurs entraînant la perte d'inhibition de contact
6. Circulation des cellules tumorales et arrêt dans les microvaisseaux	- Agrégation des cellules tumorales - Interactions avec les éléments du sang (fibrine, plaquettes, facteurs de la coagulation) - Interaction avec la membrane basale (lamines, collagène), enzymes lytiques
7. Formation de colonies métastatiques	- Synthèse de facteurs angiogéniques - Gènes suppresseurs de métastase mutés/délétés (ex : anti-angiogènes)

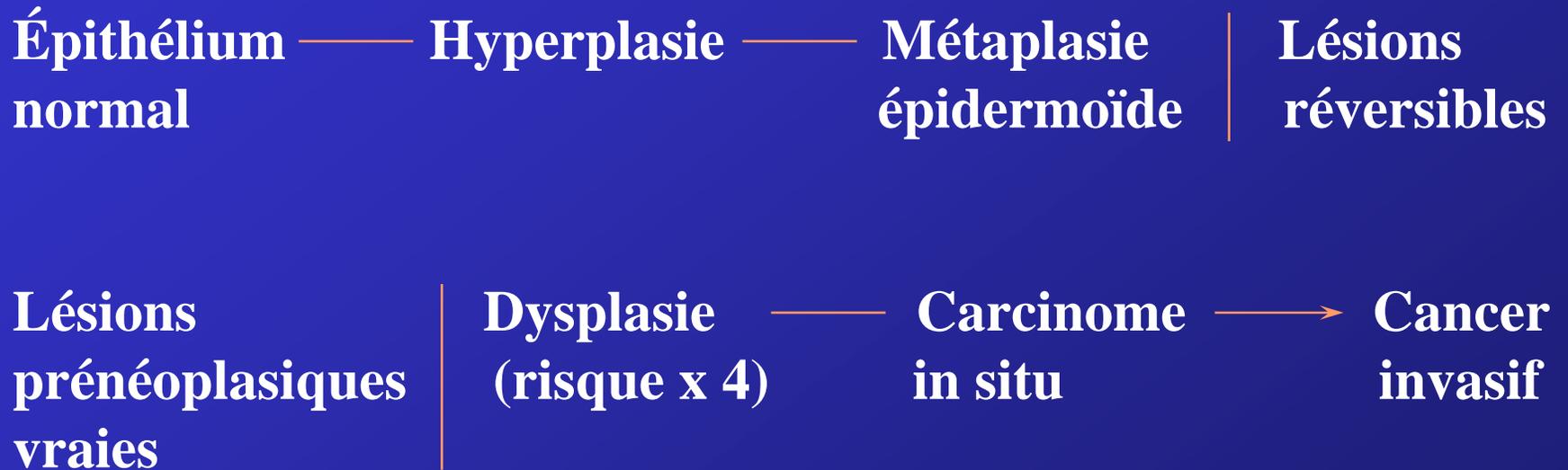
# **Biologie : Concepts impliqués dans la pathogenèse du cancer bronchique**

- 1. Cancer bronchique précédé par des changements préneoplasiques multiples évoluant sur plusieurs années.**
- 2. Modifications multiples intéressant les oncogènes dominants et récessifs (antioncogènes) (sur 25 ans).**
- 3. Modifications intervenant tôt dans la pathogenèse.**
- 4. Théorie de la FIELD CANCERIZATION («cancérogénèse par champ»).**

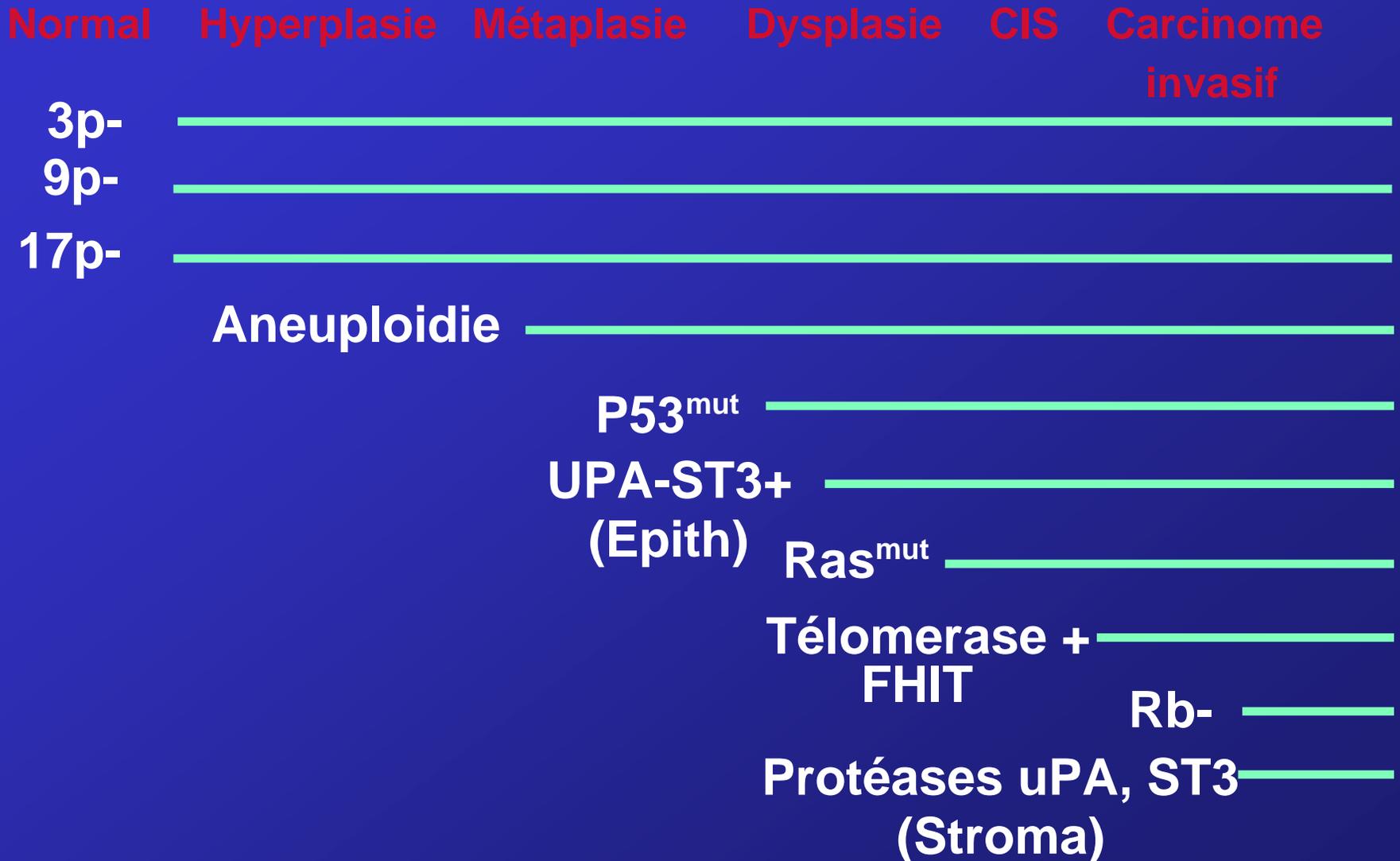
# Théorie de la FIELD CANCERIZATION («cancérogénèse par champ»).



# Carcinomes épidermoïdes Biologie : Lésions préneoplasiques séquentielles (1)

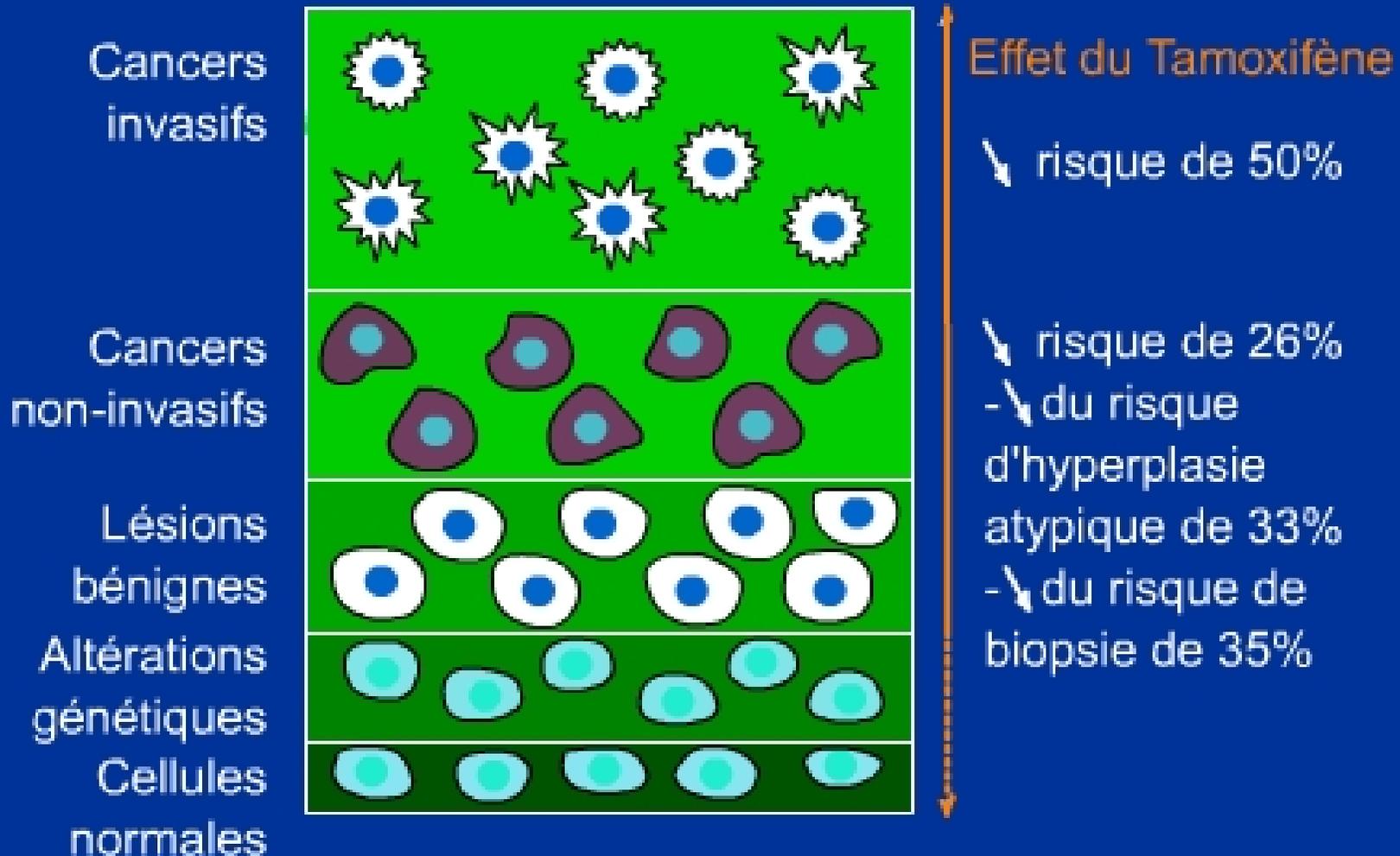


# Chronologie des lésions génétiques et moléculaires.



# Prévention du cancer du sein

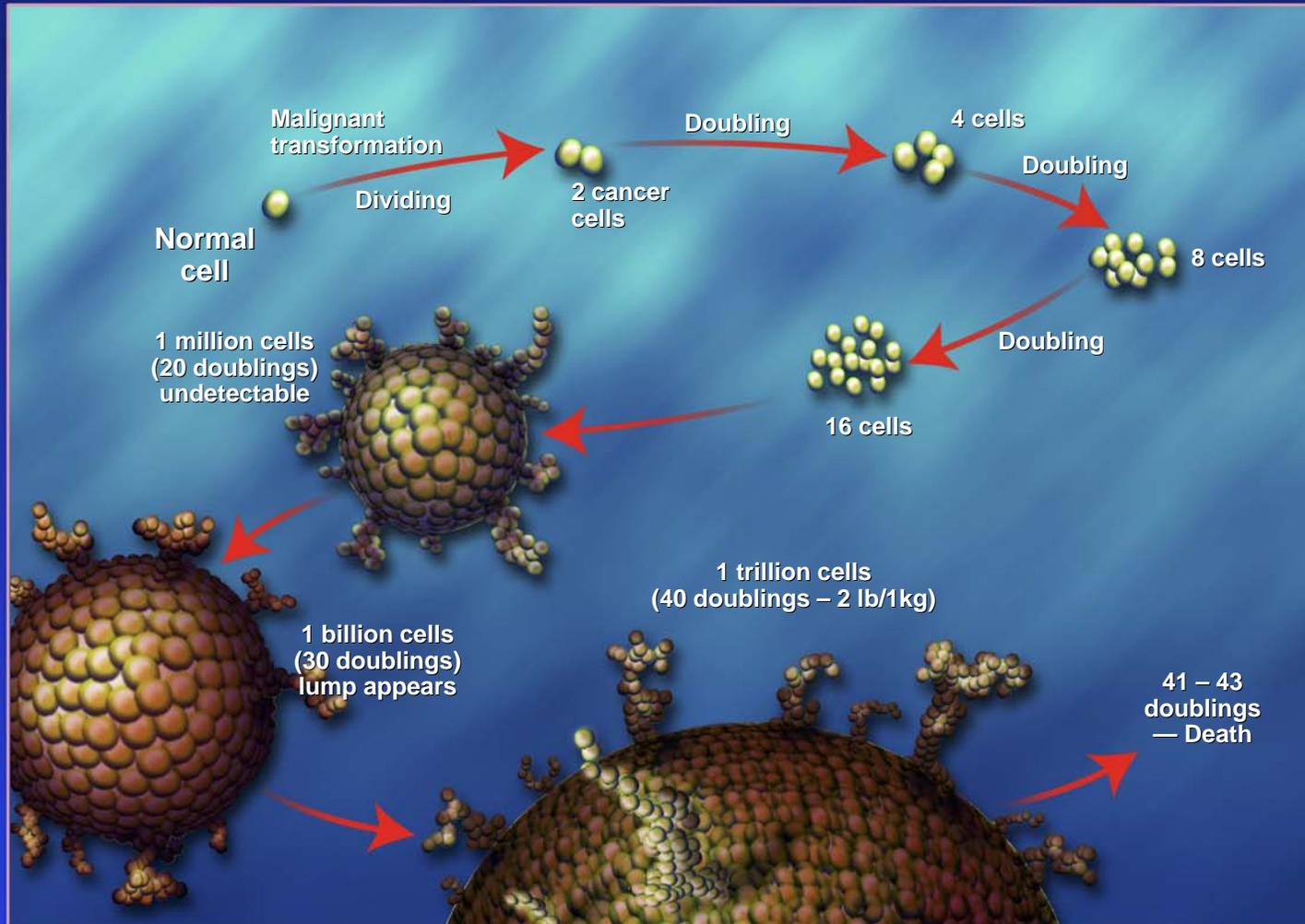
## Chimio-prévention



# ONCOLOGY

## Cancer biology

### *The doubling process*



## Expériences de Skipper :

Les bases scientifiques de la connaissance de la croissance tumorale reposent sur les expériences de Skipper et coll. Ils ont pu, par l'étude d'un modèle expérimental chez la souris (la leucémie L1210) énumérer un certain nombre de lois utiles :

1/ Le temps de doublement est constant, ce qui aboutit à une croissance tumorale expérimentale, représentée par une droite en coordonnées semi-logarithmiques.

2/ Le pourcentage de cellules tuées pour une dose d'une drogue donnée est constant, dans une tumeur donnée quelle que soit la masse tumorale.

# Coefficient de prolifération

Cellules dans le cycle

$$Q = \frac{\text{Cellules dans le cycle}}{\text{cellules dans le cycle} + \text{cellules en G0} + \text{Pertes cellulaires}}$$

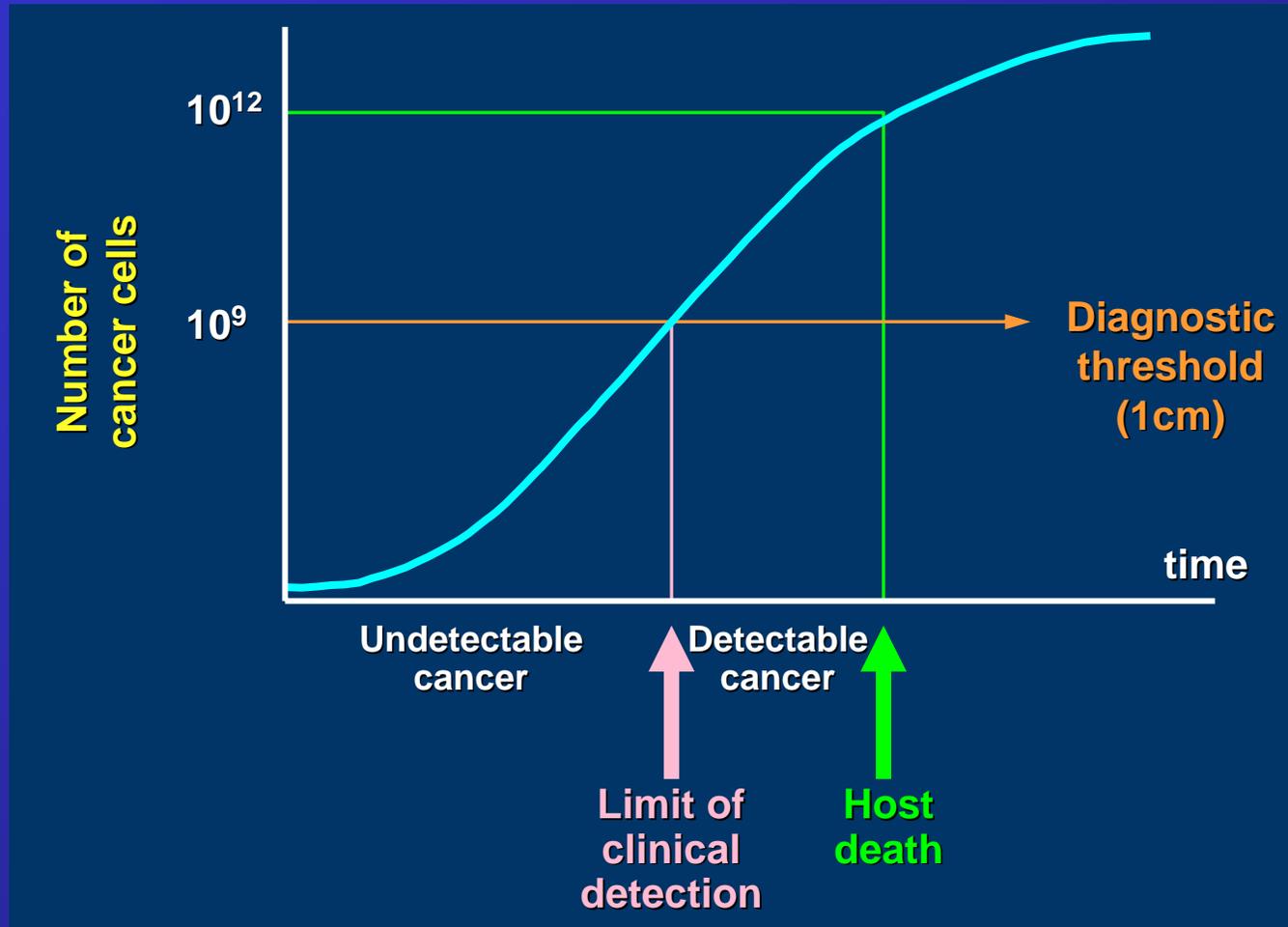
# Durée des phases précliniques et cliniques des cancers

Types de cancers	TDT	Phase préclinique	Phase clinique
Leucémie aiguë	4 jours	4 mois	1 mois
Cancer du poumon	60 jour	5 ans	1,5 ans
Cancer du sein	100 jours	8 ans	2,5 ans

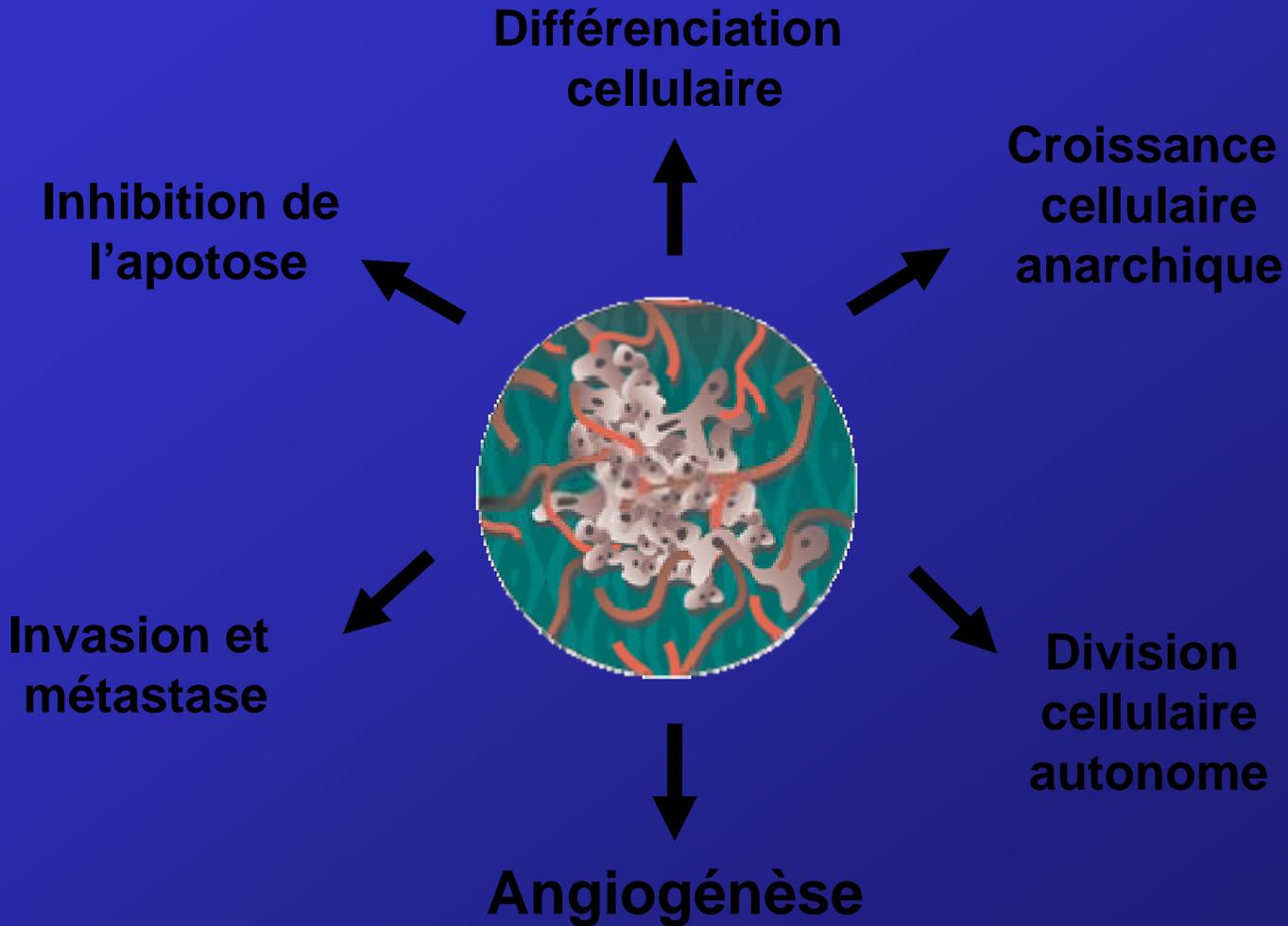
# ONCOLOGY

## Cancer biology

### *Tumor growth and detection*



# Histoire naturelle du cancer



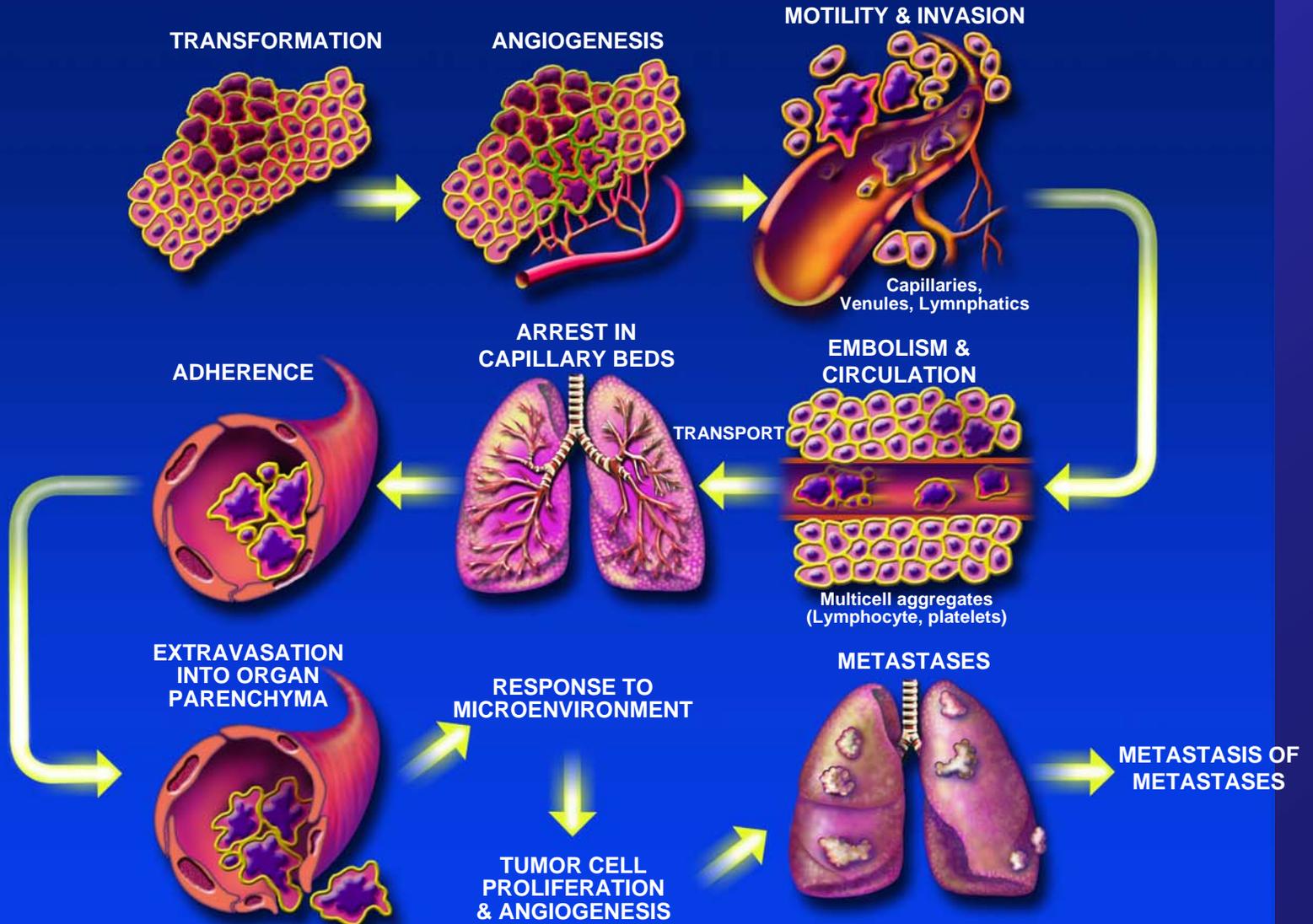
# Invasion

Il est probable que tous les cancers passent initialement par une phase de cancer IN SITU d'extension superficielle. Ce stade peut durer plusieurs années avant l'atteinte de la membrane basale qui caractérise le passage au stade INVASIF. Cette invasion des tissus voisins et des vaisseaux (lymphatiques ou sanguins) est conditionnée par la sécrétion d'enzymes protéolytiques : activateur du plasminogène, collagénases de types IV etc... (figure 3) Ces enzymes semblent de plus favoriser le détachement des cellules.

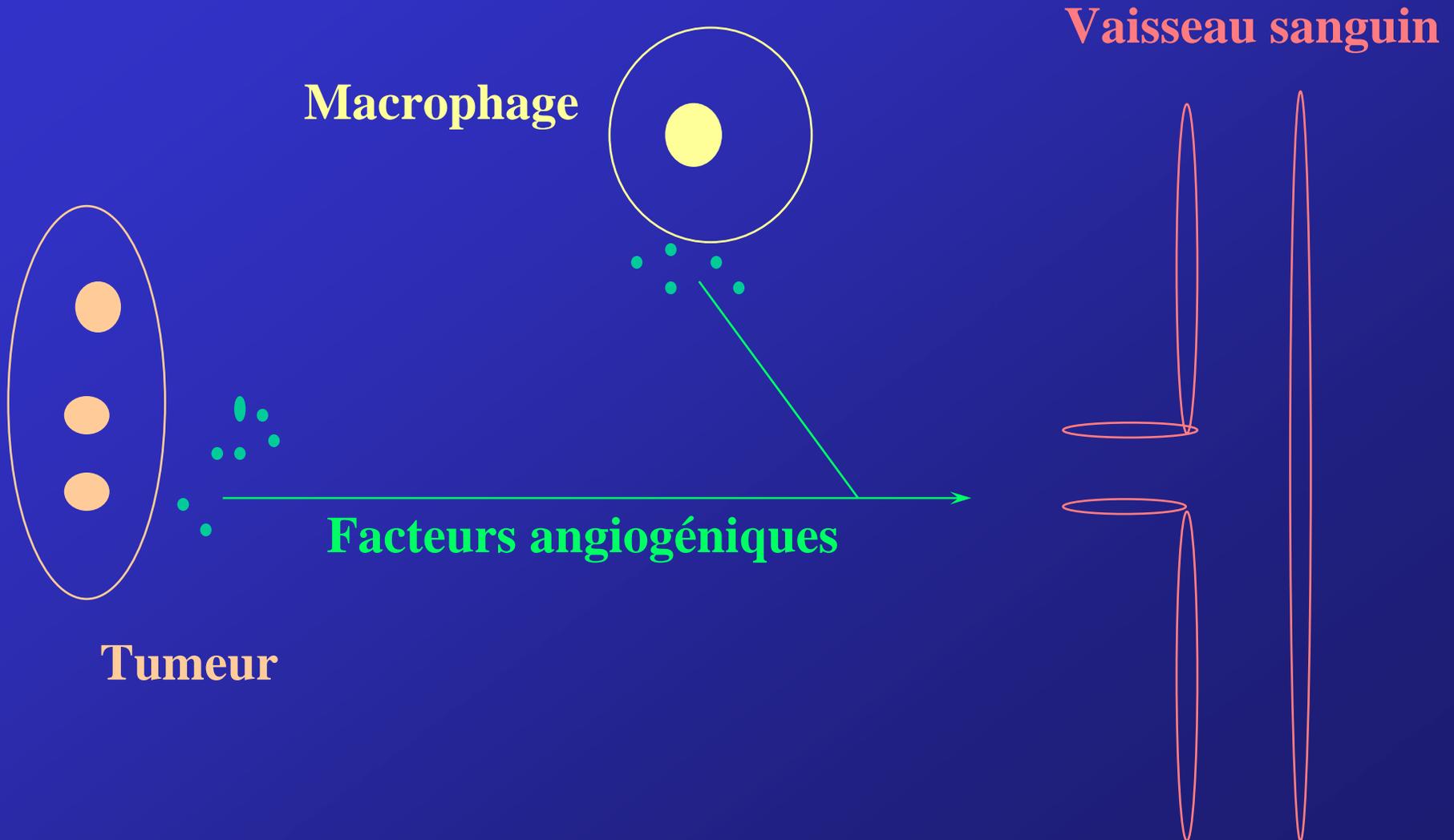
# ONCOLOGY

## Cancer biology

### Pathogenesis

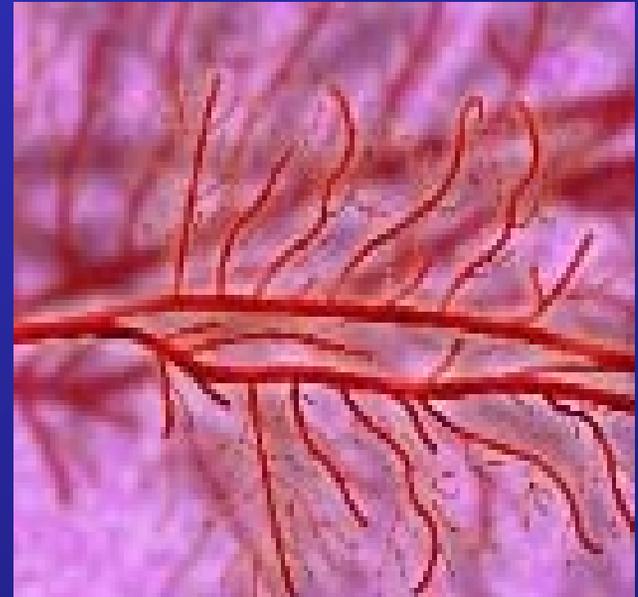


# Mécanismes de l'angiogénèse



# Angiogenèse tumorale : définition

**Formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants sous l'influence directe ou indirecte, d'un foyer tumoral**



**Vasculogenèse : formation de vaisseaux *de novo* à partir de cellules mésenchymateuse durant l'embryogenèse**

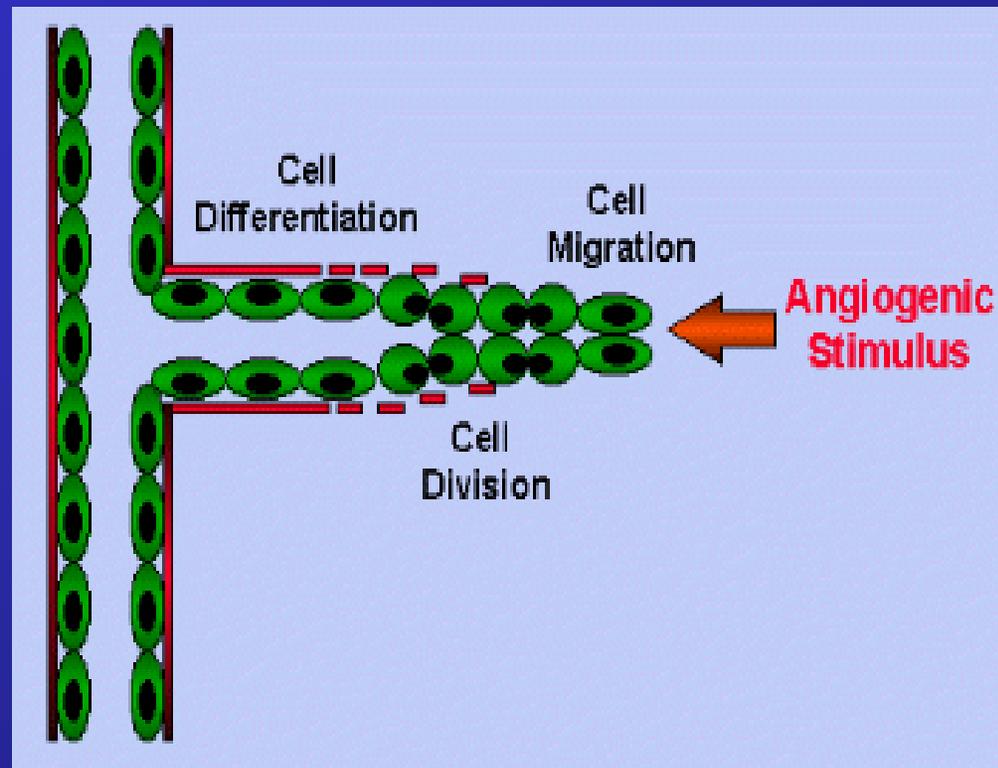
# Etapes morphologiques du processus angiogénique

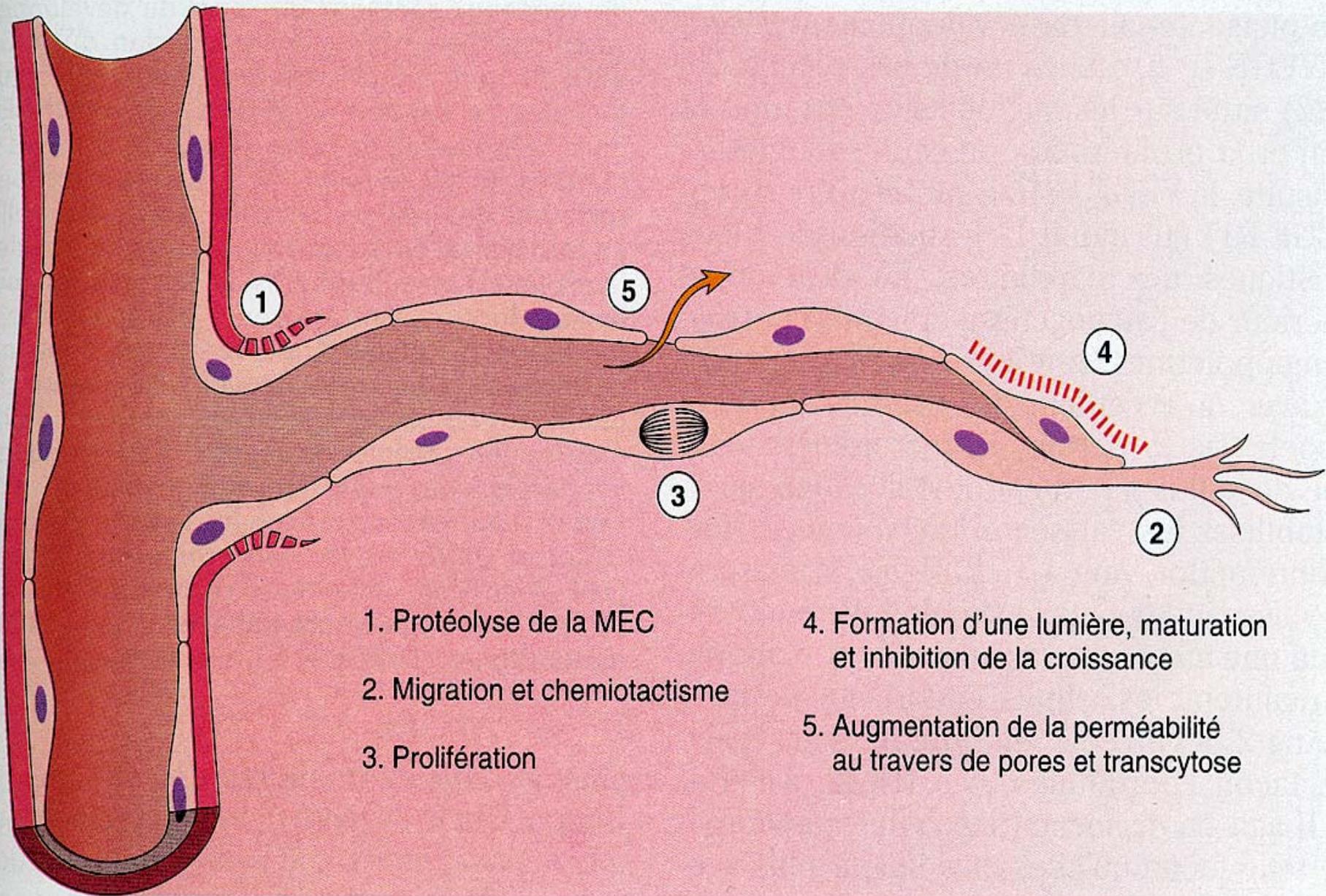
**Bourgeonnement**

**Migration**

**Organisation**

**Modelage**





1. Protéolyse de la MEC

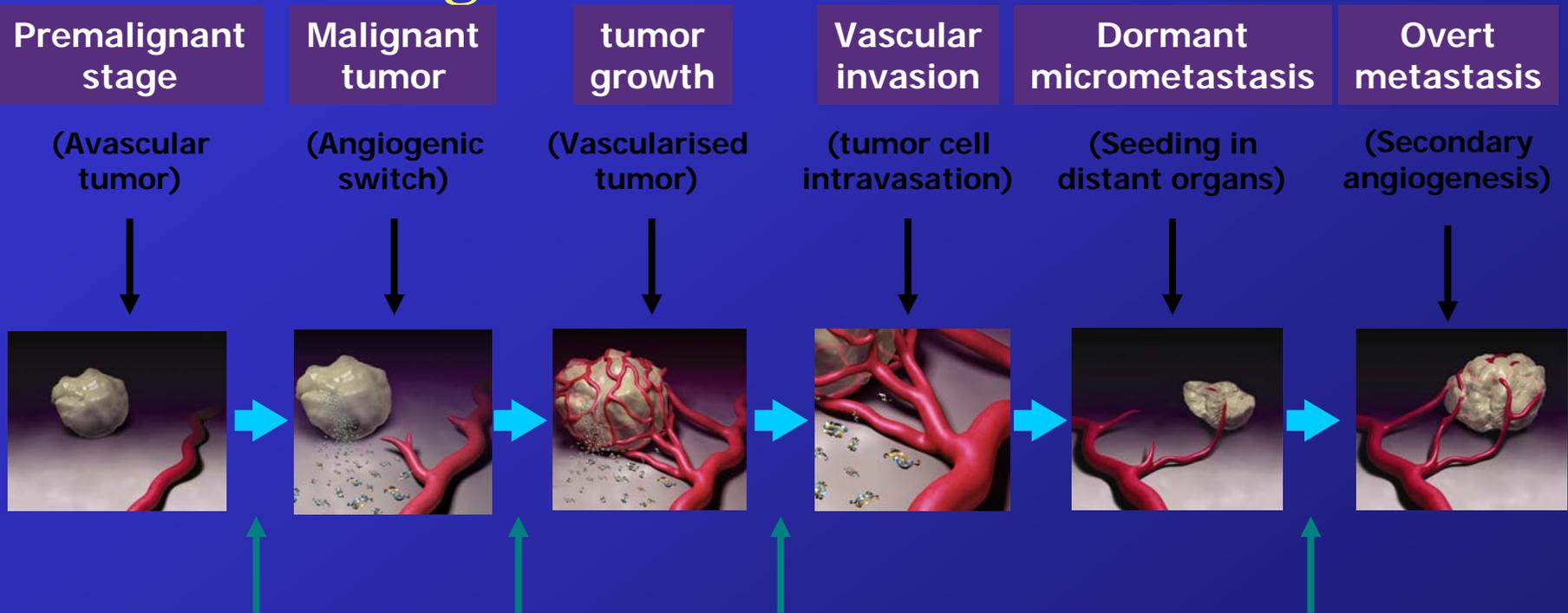
2. Migration et chemiotactisme

3. Prolifération

4. Formation d'une lumière, maturation et inhibition de la croissance

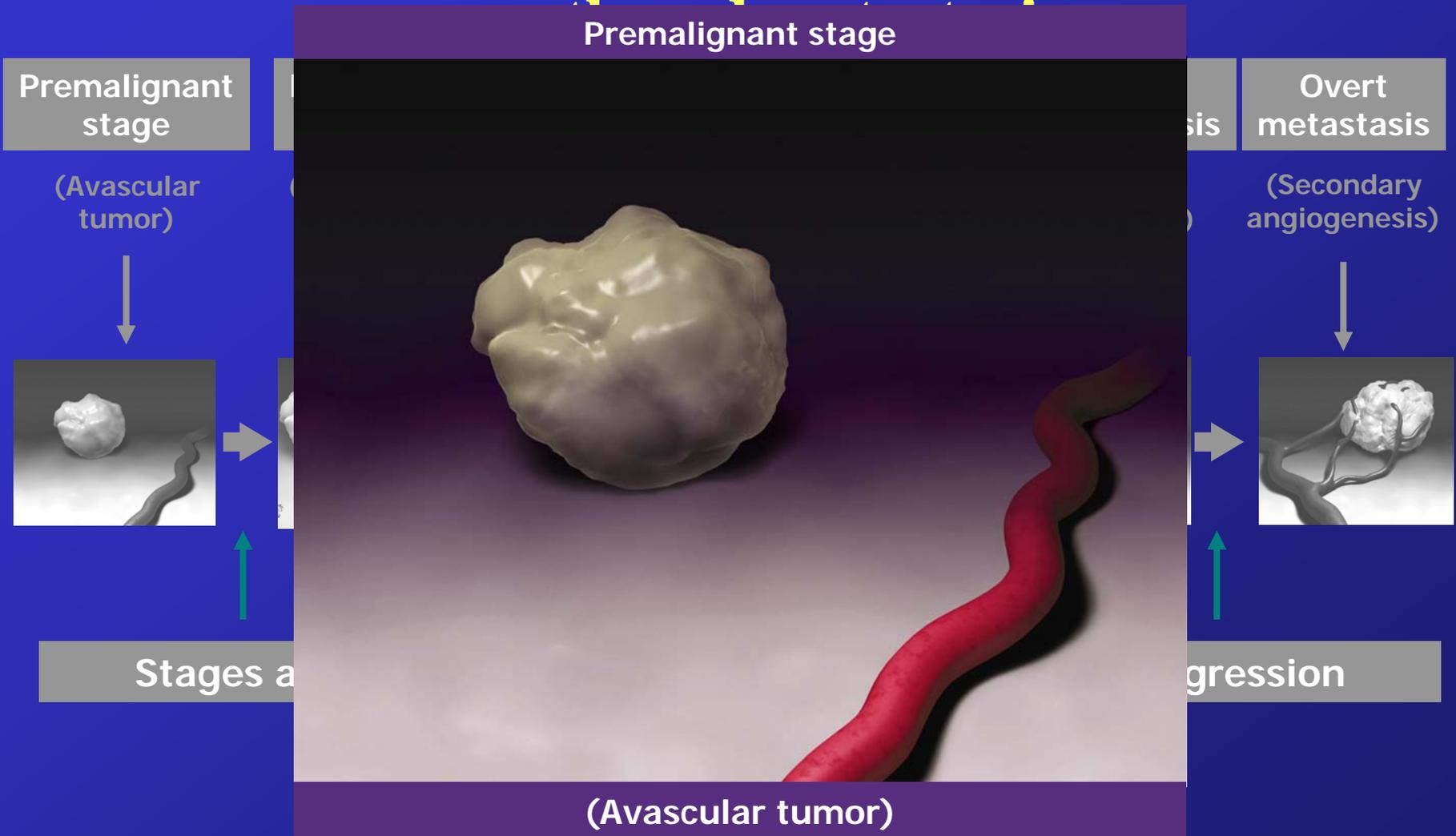
5. Augmentation de la perméabilité au travers de pores et transcytose

# Angiogenesis: tumor formation, growth and metastasis



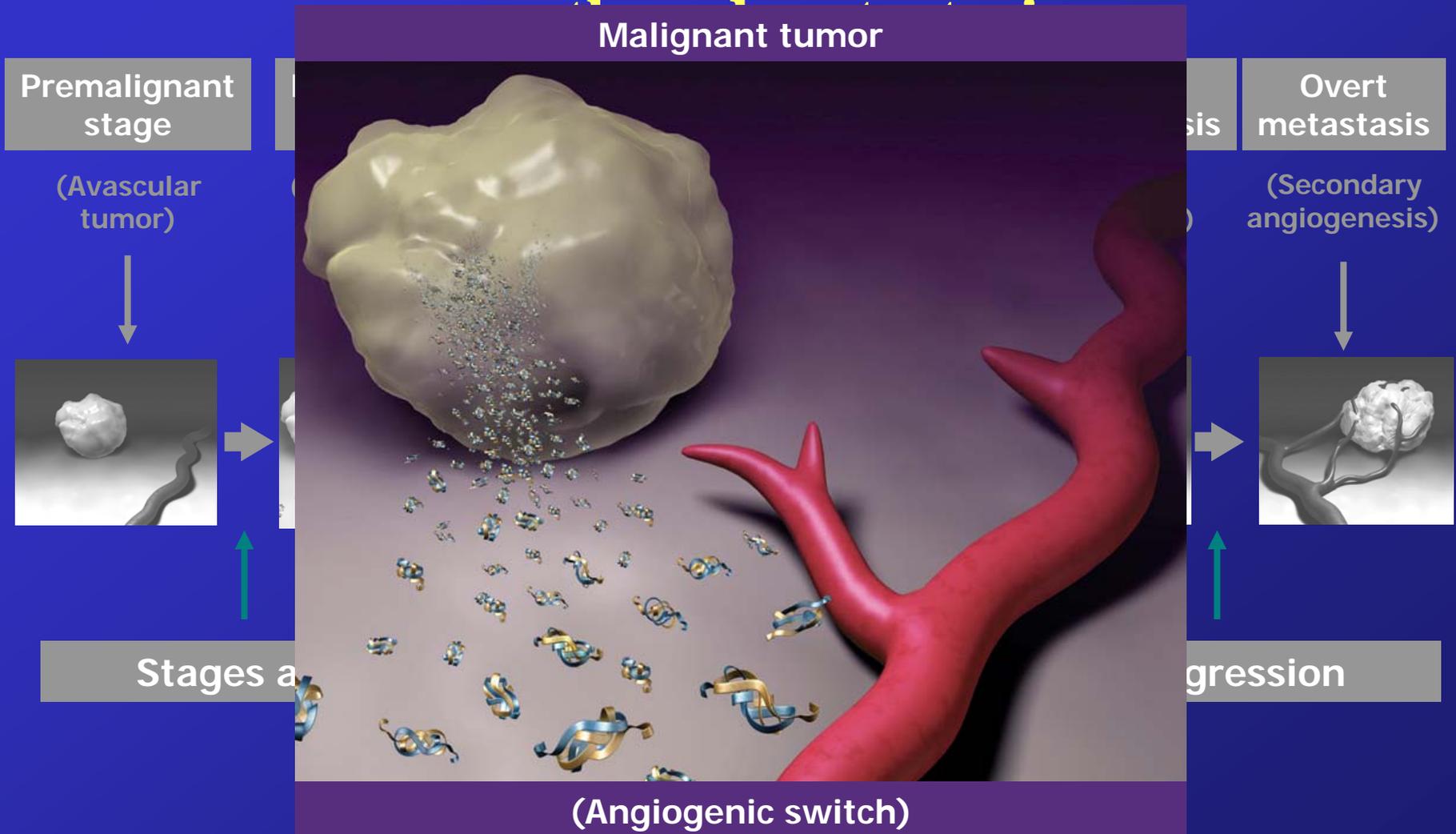
Stages at which angiogenesis plays a role in tumor progression

# Angiogenesis: tumor formation,

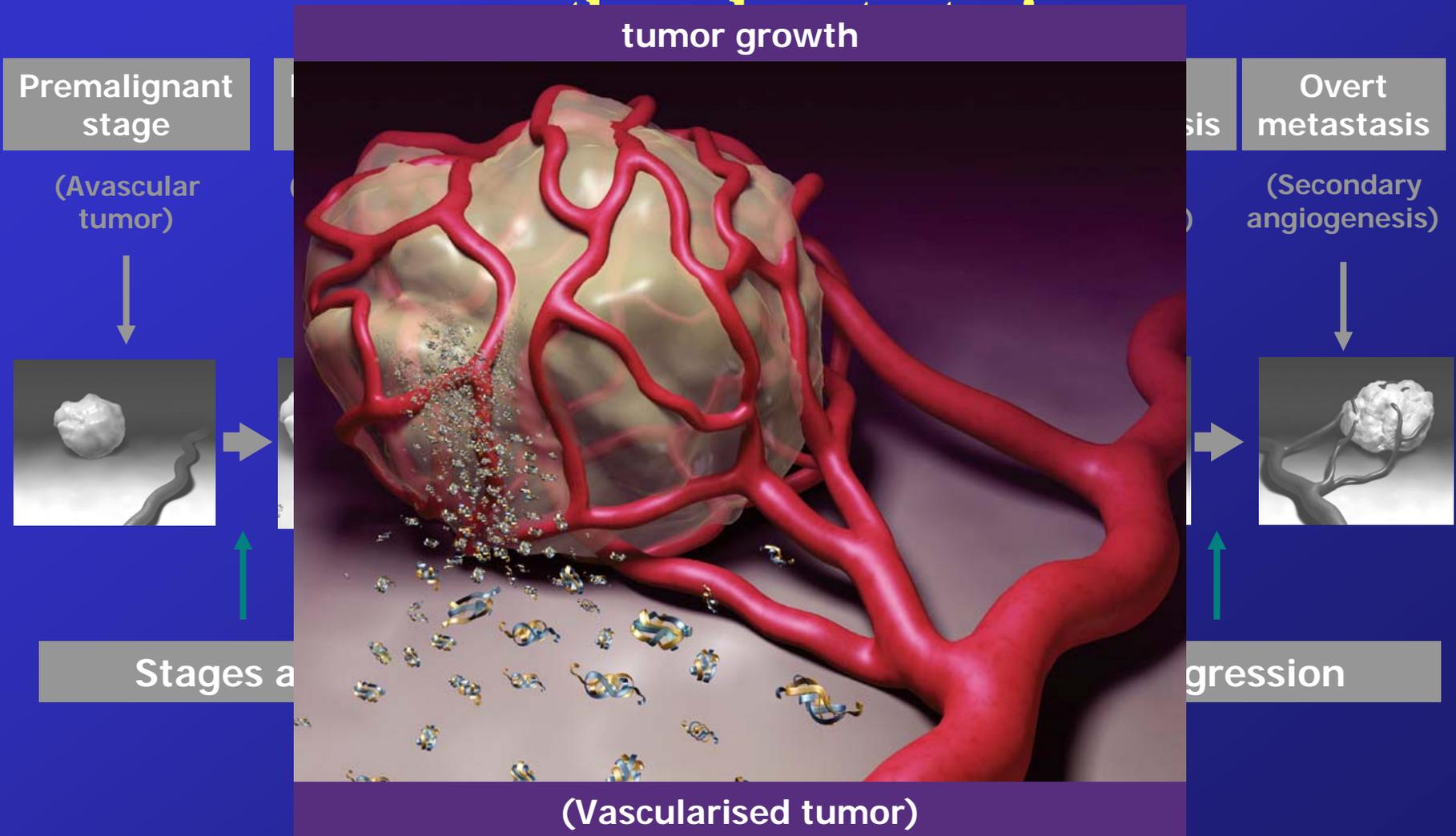


Adapted from Poon RT-P, et al. *J Clin Oncol* 2001;19:1207-25

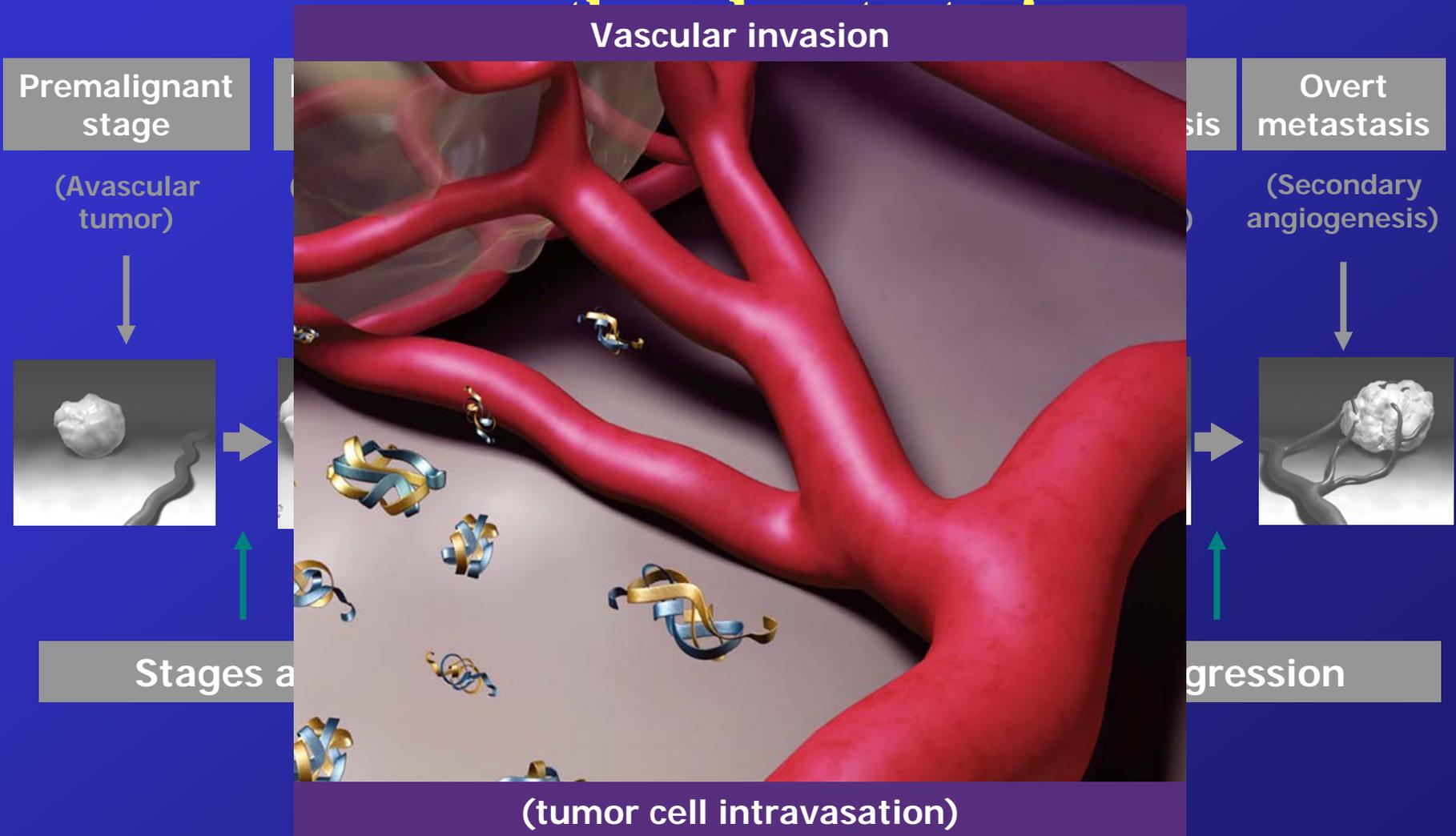
# Angiogenesis: tumor formation,



# Angiogenesis: tumor formation,



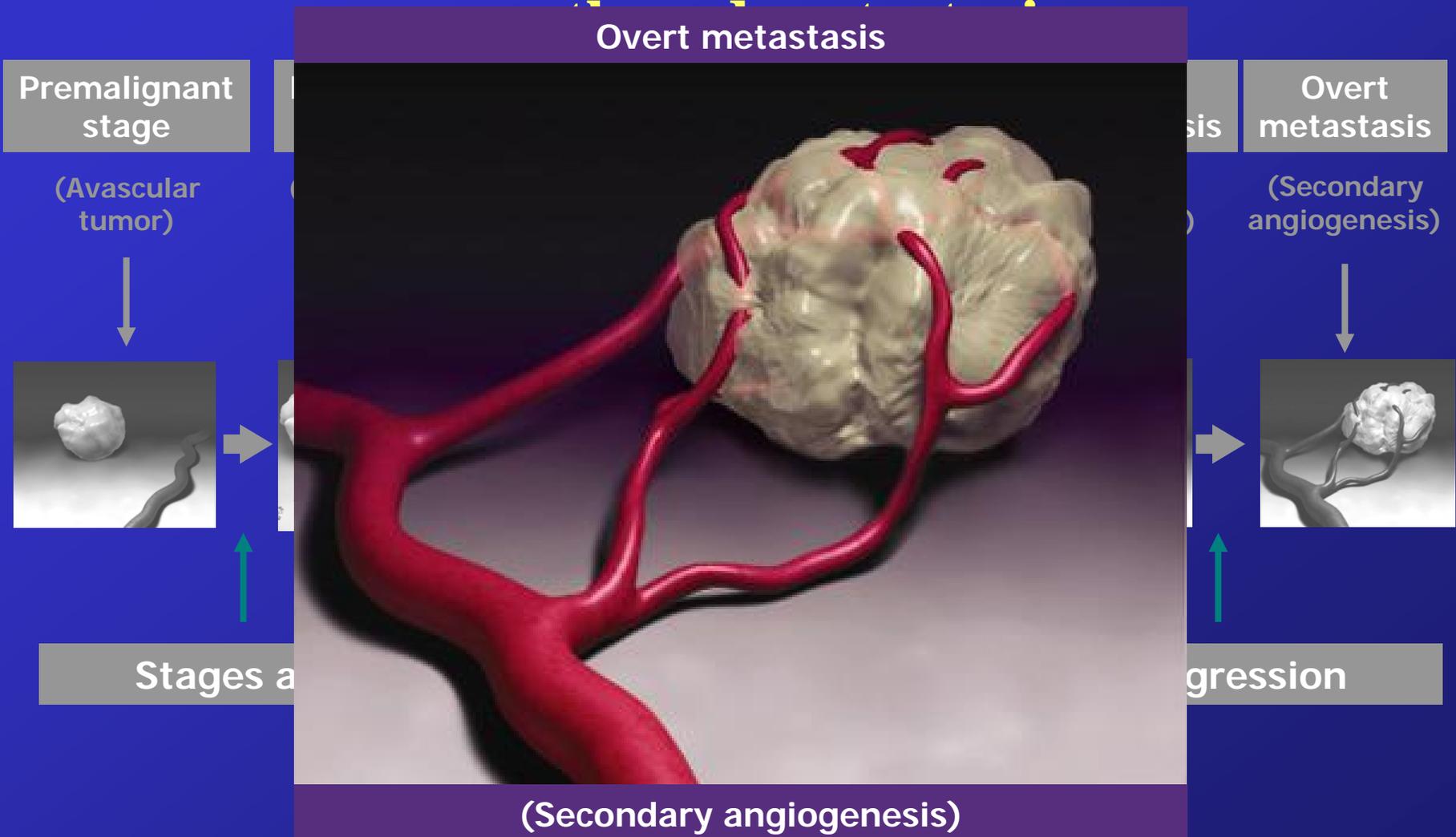
# Angiogenesis: tumor formation,



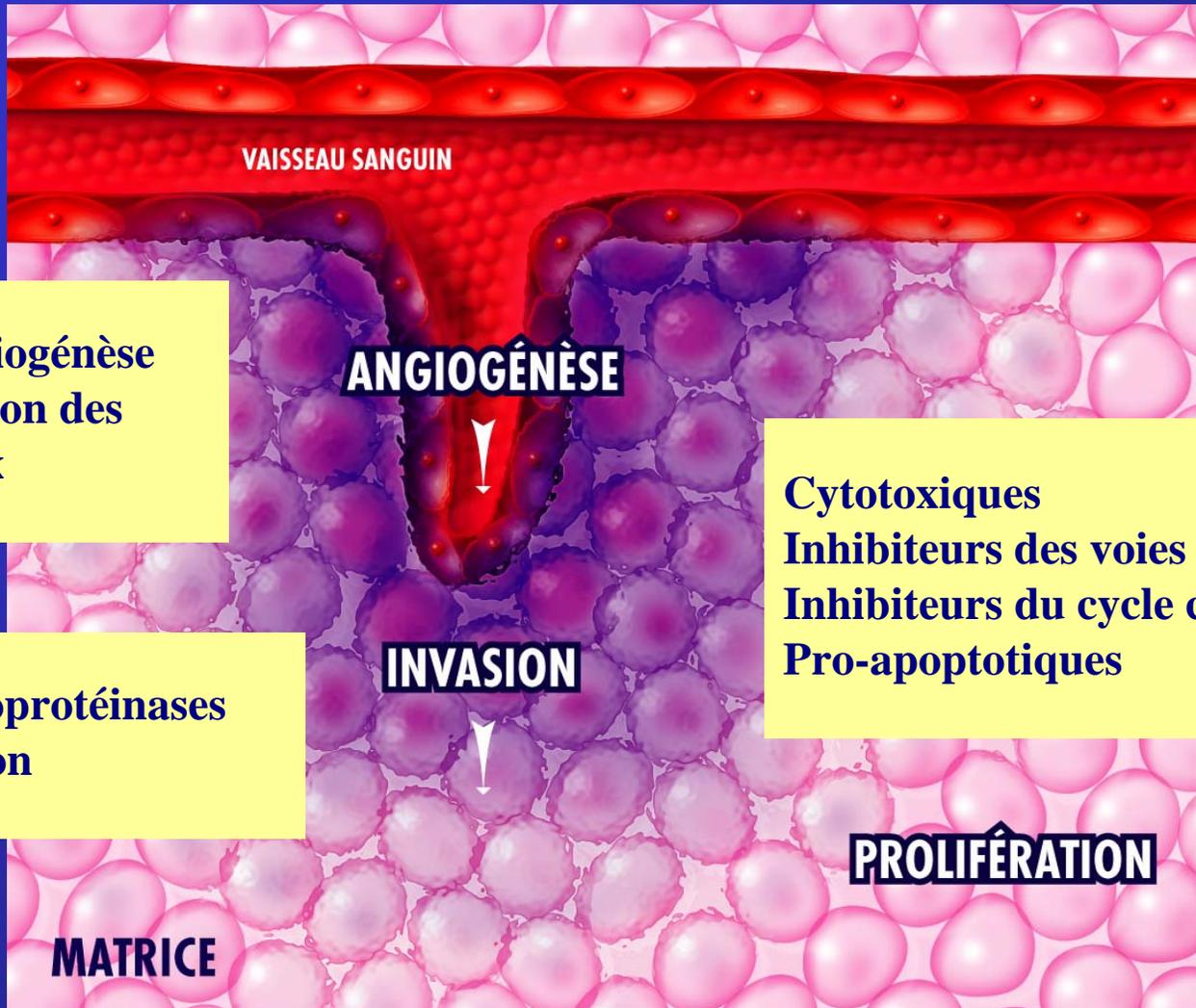
# Angiogenesis: tumor formation,



# Angiogenesis: tumor formation,



# Différentes approches thérapeutiques anti-tumorales



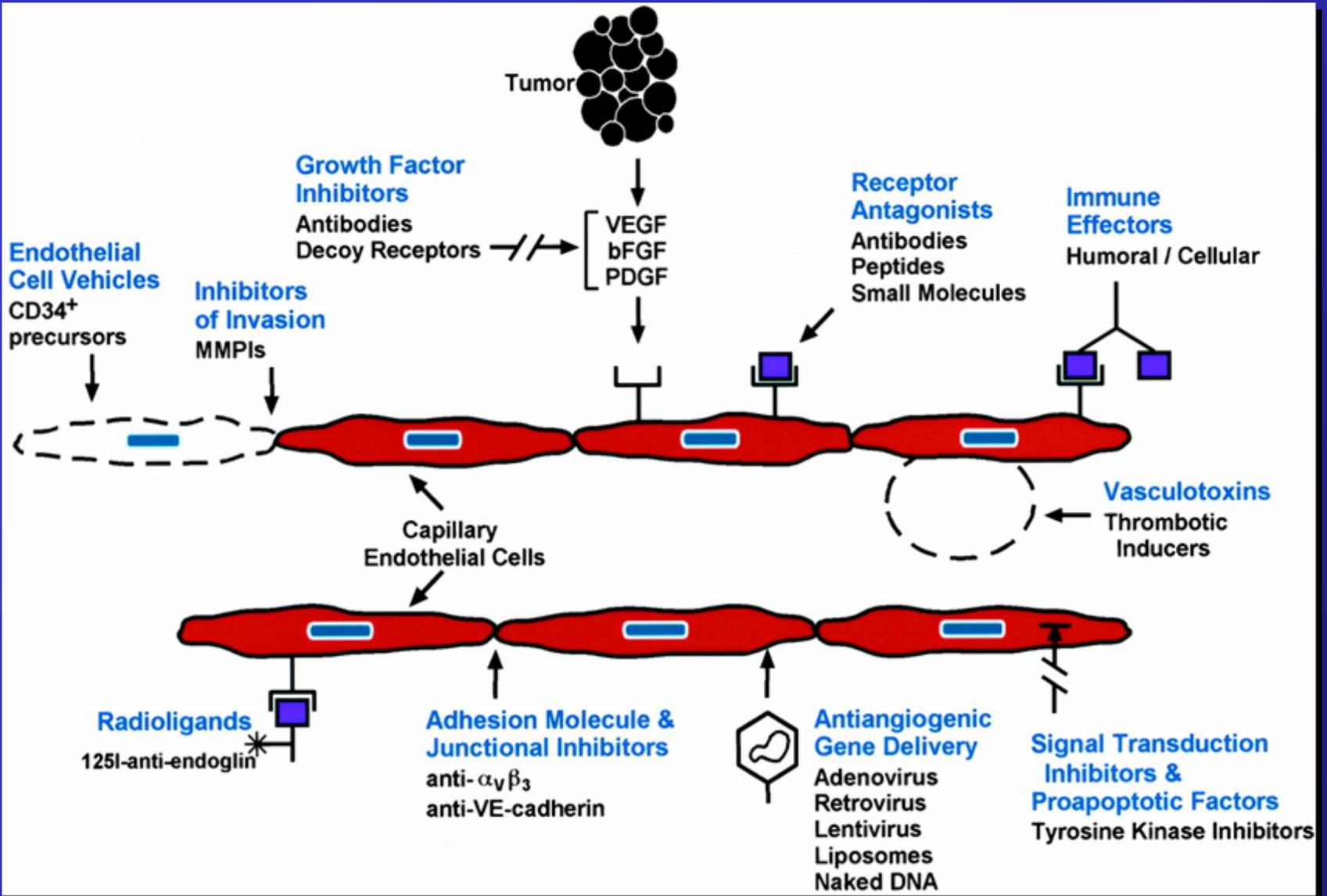
**Anti-angiogénèse**  
Destruction des vaisseaux

**Anti-métalloprotéinases**  
**Anti-adhésion**

**Cytotoxiques**  
**Inhibiteurs des voies de signalisation**  
**Inhibiteurs du cycle cellulaire**  
**Pro-apoptotiques**

**PROLIFÉRATION**

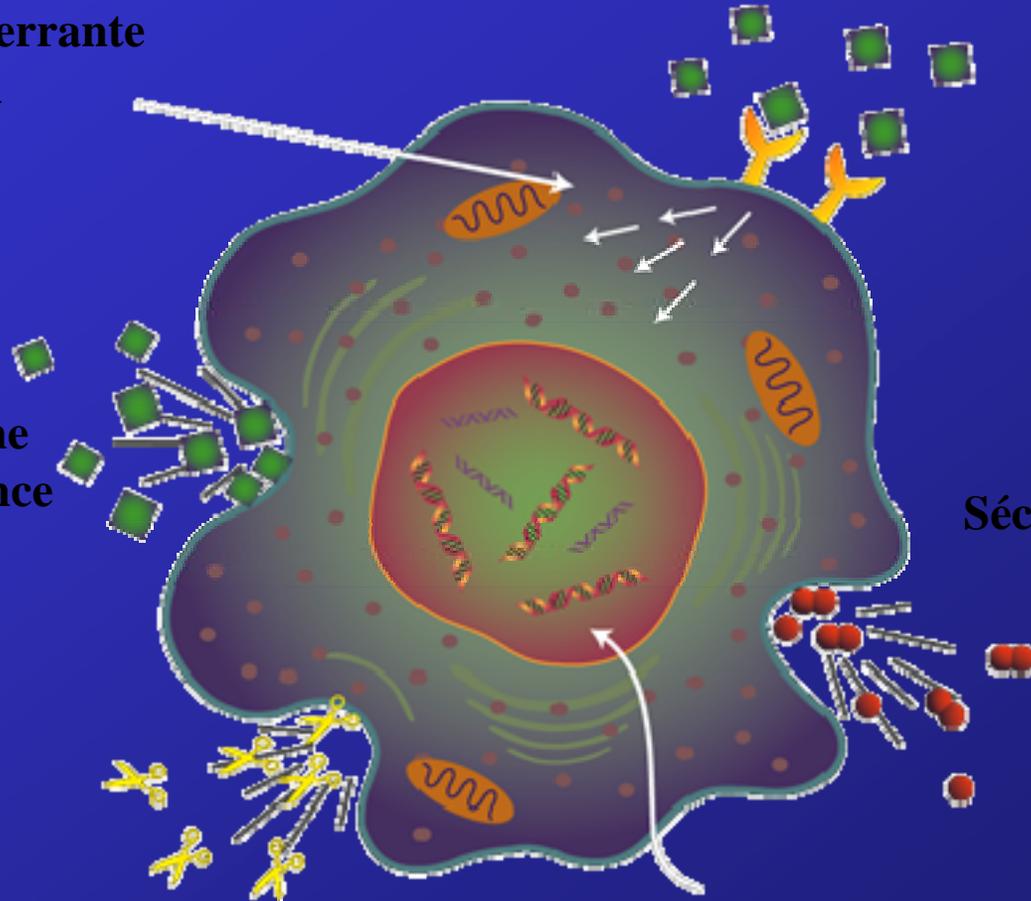
**MATRICE**



# Evènements moléculaires

Transduction aberrante  
du Signal

Dérégulation de  
facteurs de croissance



Sécrétion autocrine  
facteurs de croissance

Sécrétion de facteurs  
de croissance  
angiogénique

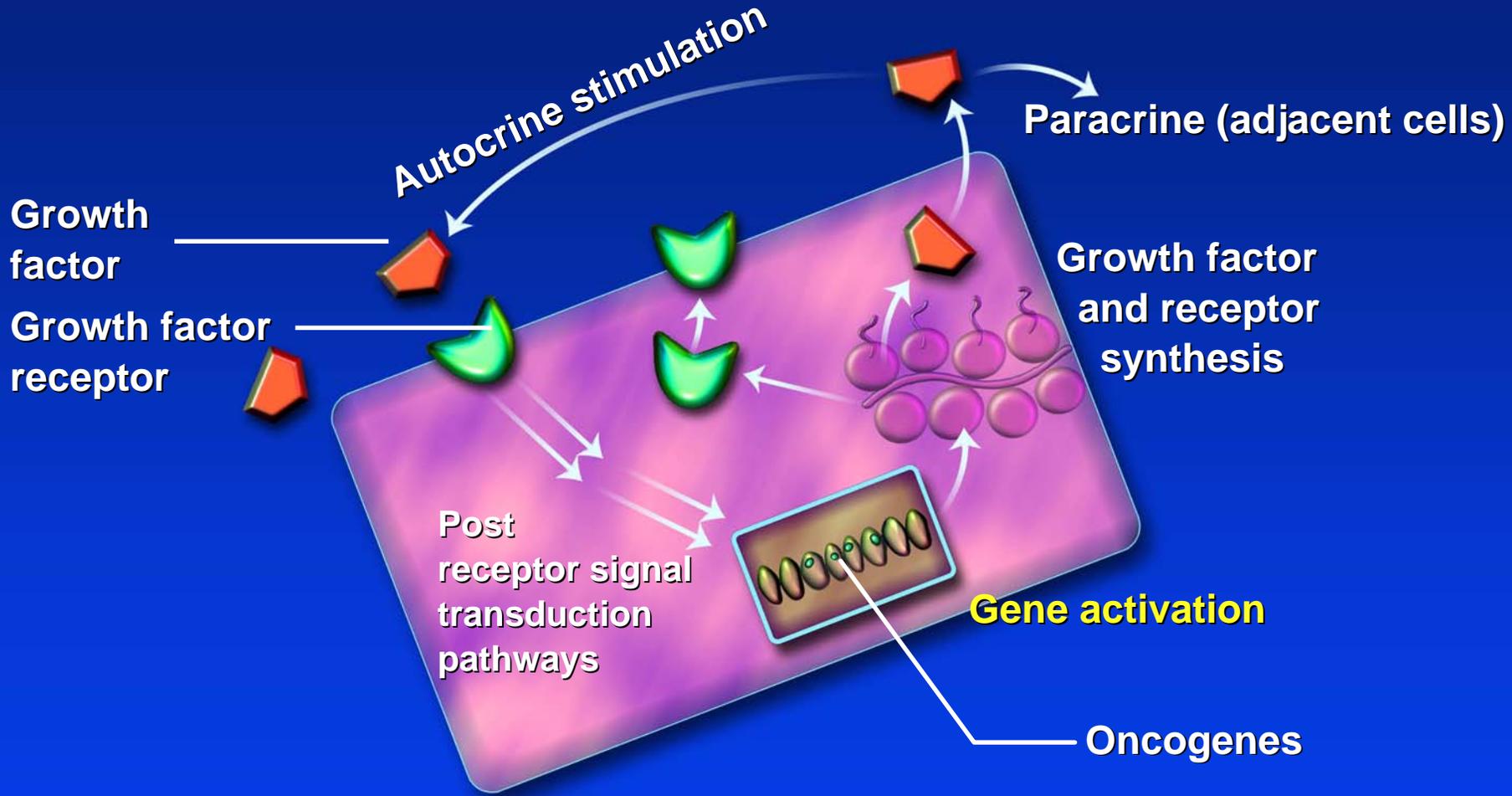
Sécrétion de métalloprotéases

Expression d'oncogène  
Perte d'expression de gènes suppresseurs

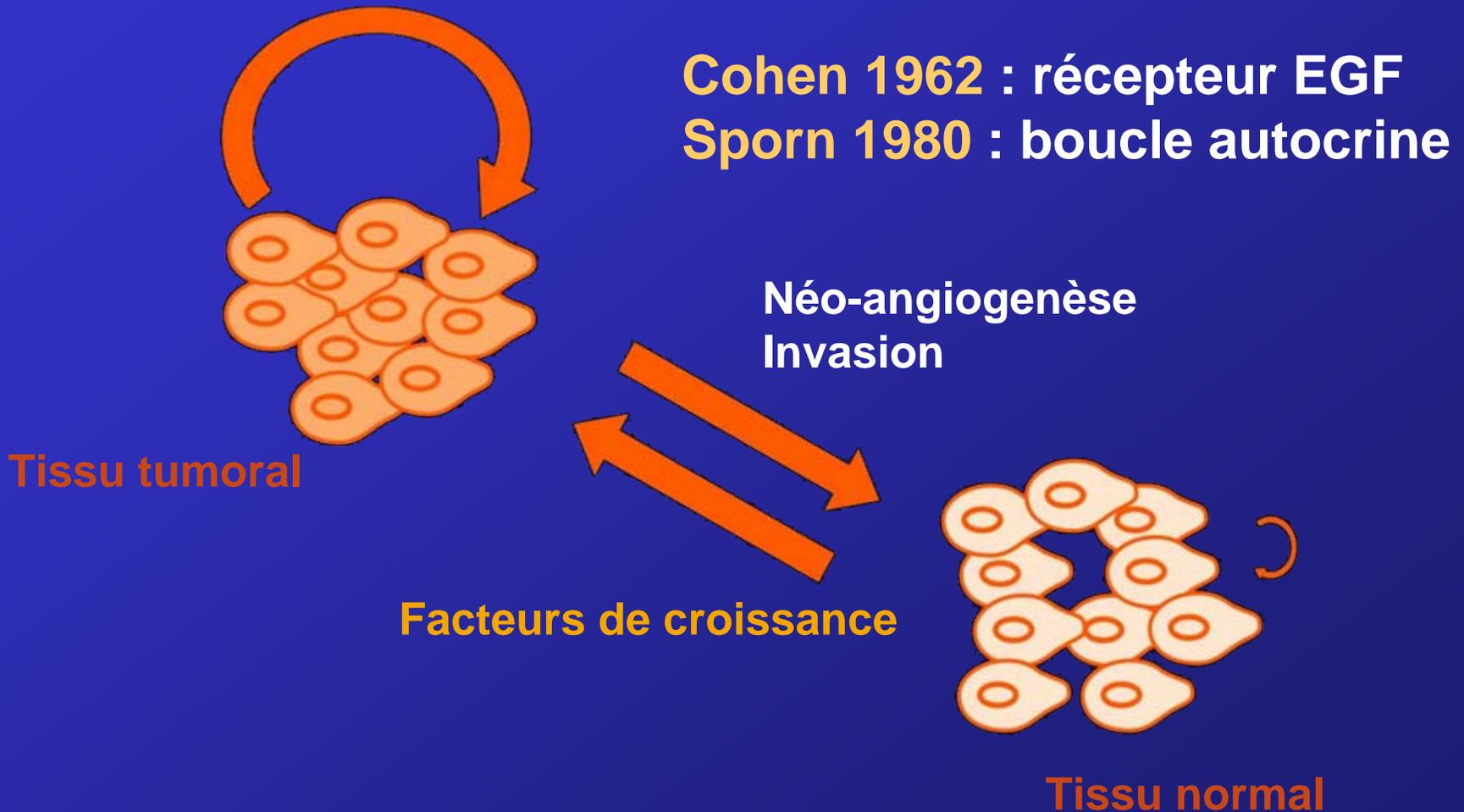
# ONCOLOGY

## Cancer biology

*The role of oncogenes*

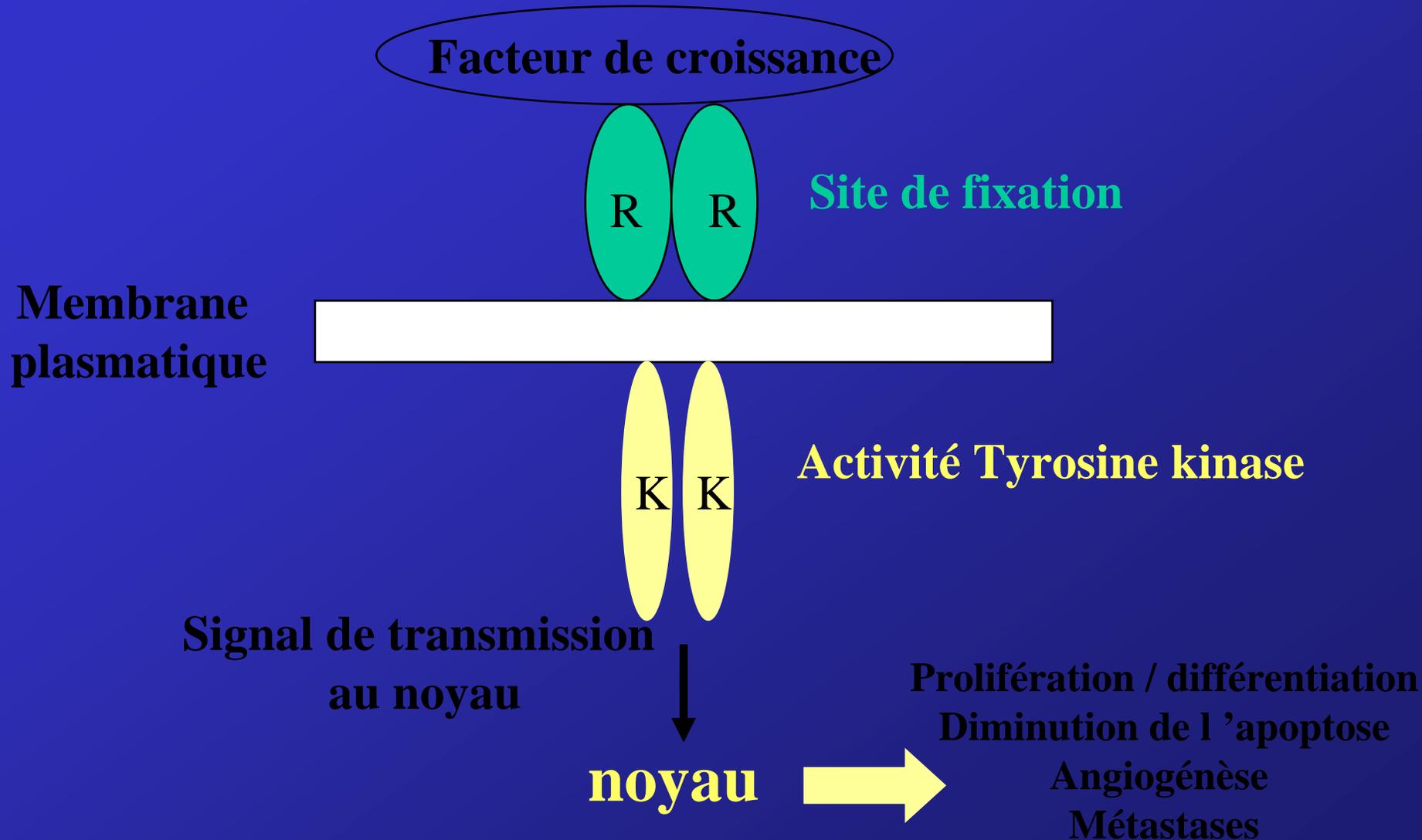


# Prolifération et signalisation

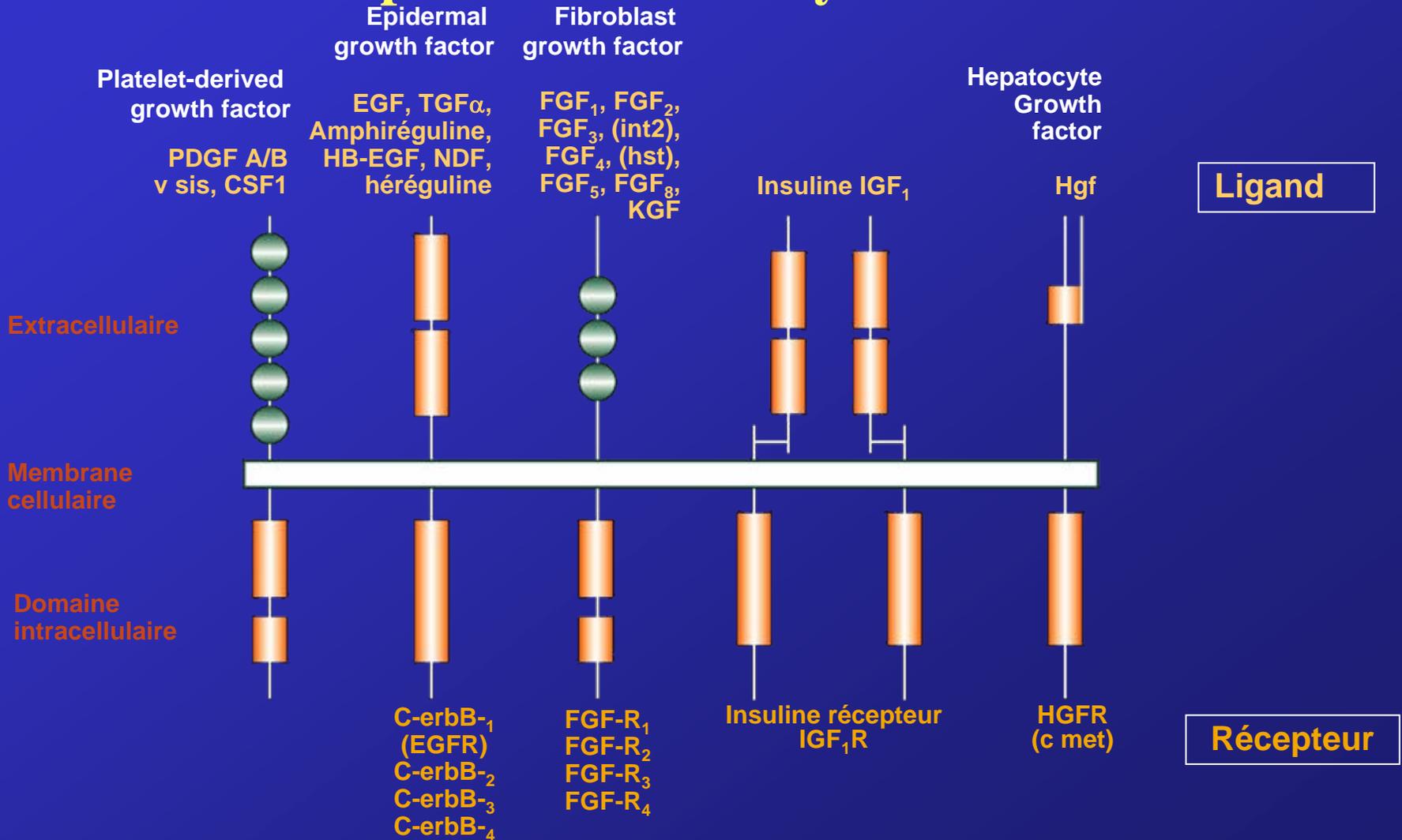


# Récepteurs aux facteurs de croissance

## Mécanisme de transmission transmembranaire des signaux

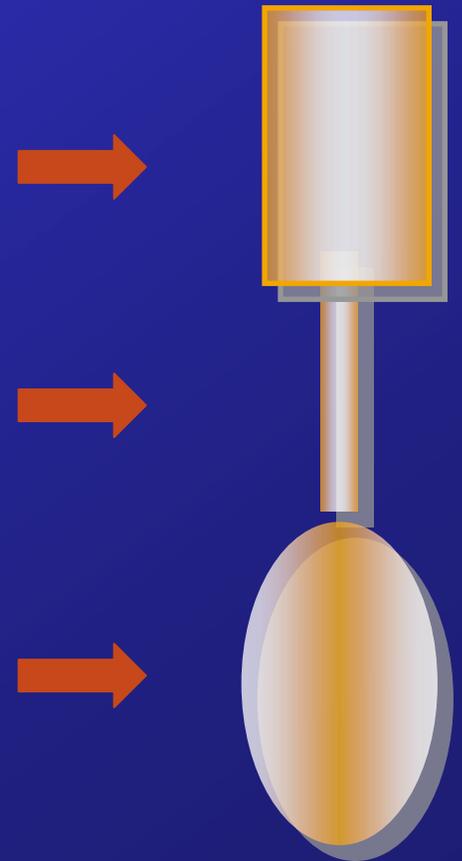


# Signalisation cellulaire *via* les récepteurs à activité tyrosine kinase

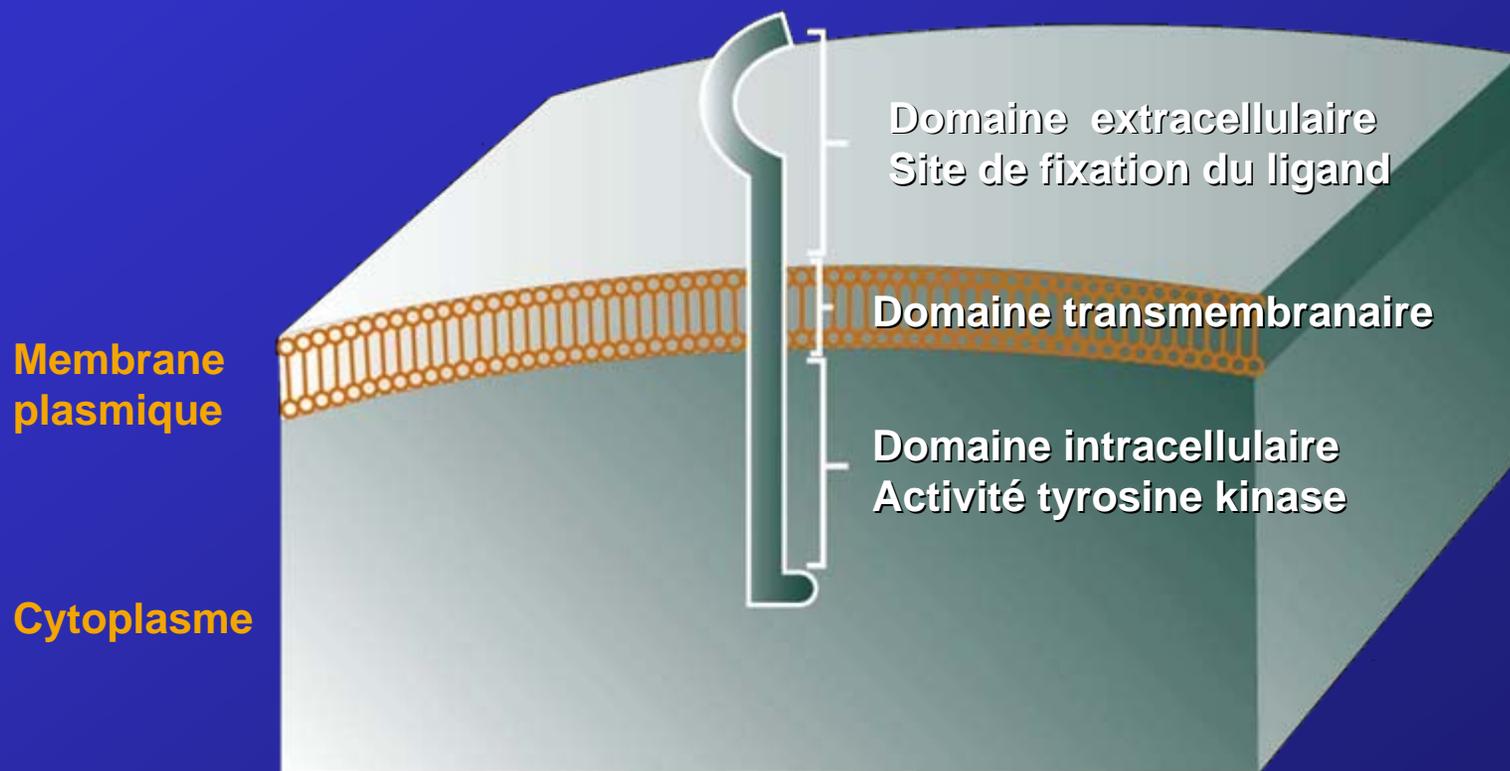


# Structure des récepteurs à activité tyrosine kinase

- Un ectodomaine de grand volume pour la liaison des médiateurs :
  - EGF, PDGF, IGF1, FGF, HGF
- Un seul domaine transmembranaire en hélice alpha
- Un domaine intracellulaire portant des structures enzymatiques de type tyrosine kinase



# Structure schématique des récepteurs Her



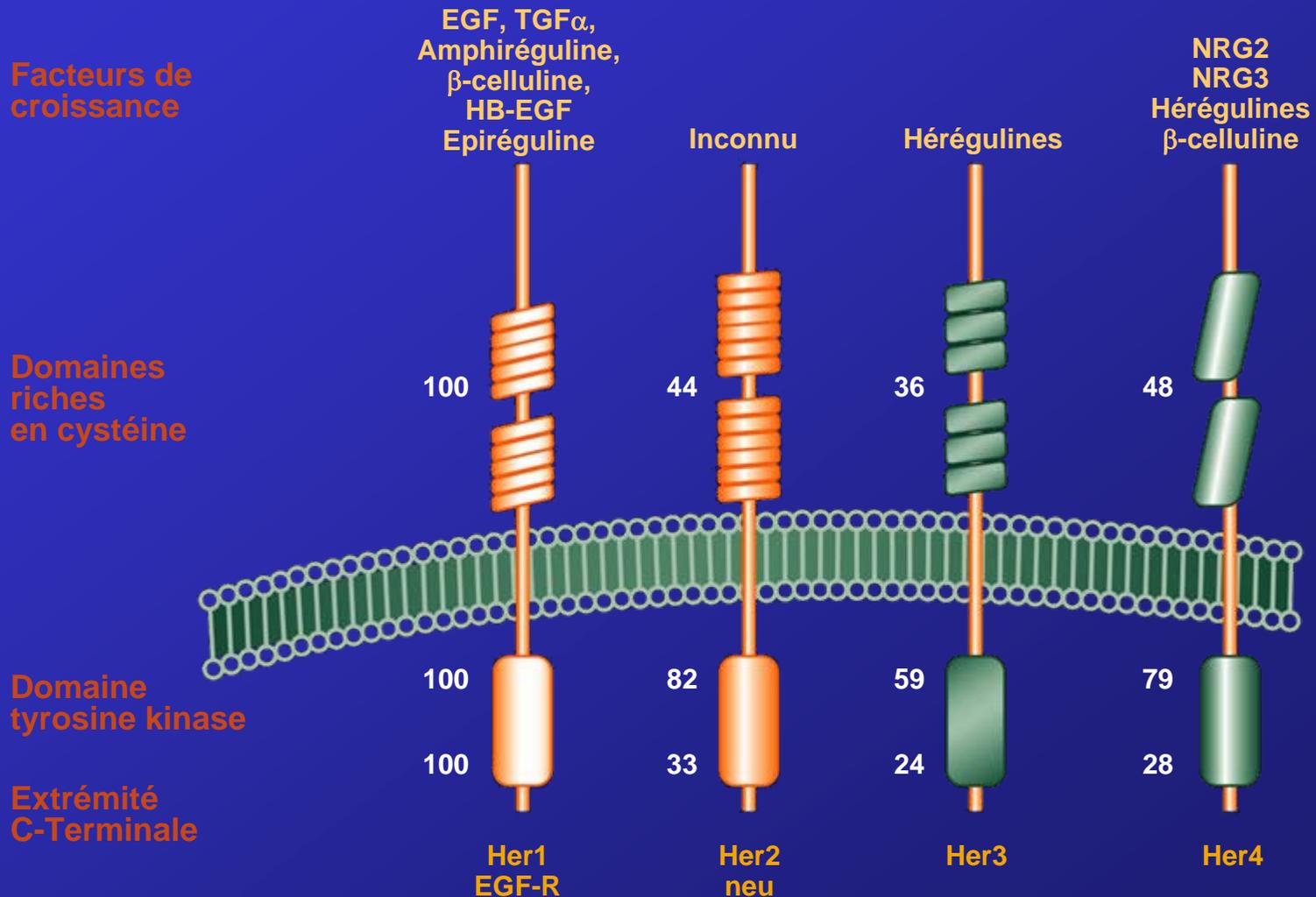
# La famille des gènes HER

<b>Gène</b>	<b>HER1</b> (c-erbB-1)	<b>HER2</b> (c-erbB-2)	<b>HER3</b> (c-erbB-3)	<b>HER4</b> (c-erbB-4)
<b>Ligand</b>	<b>EGF</b> <b>TGF-<math>\alpha</math></b>	<b>?</b>	<b>Neuregulines</b>	<b>Neuregulines</b>

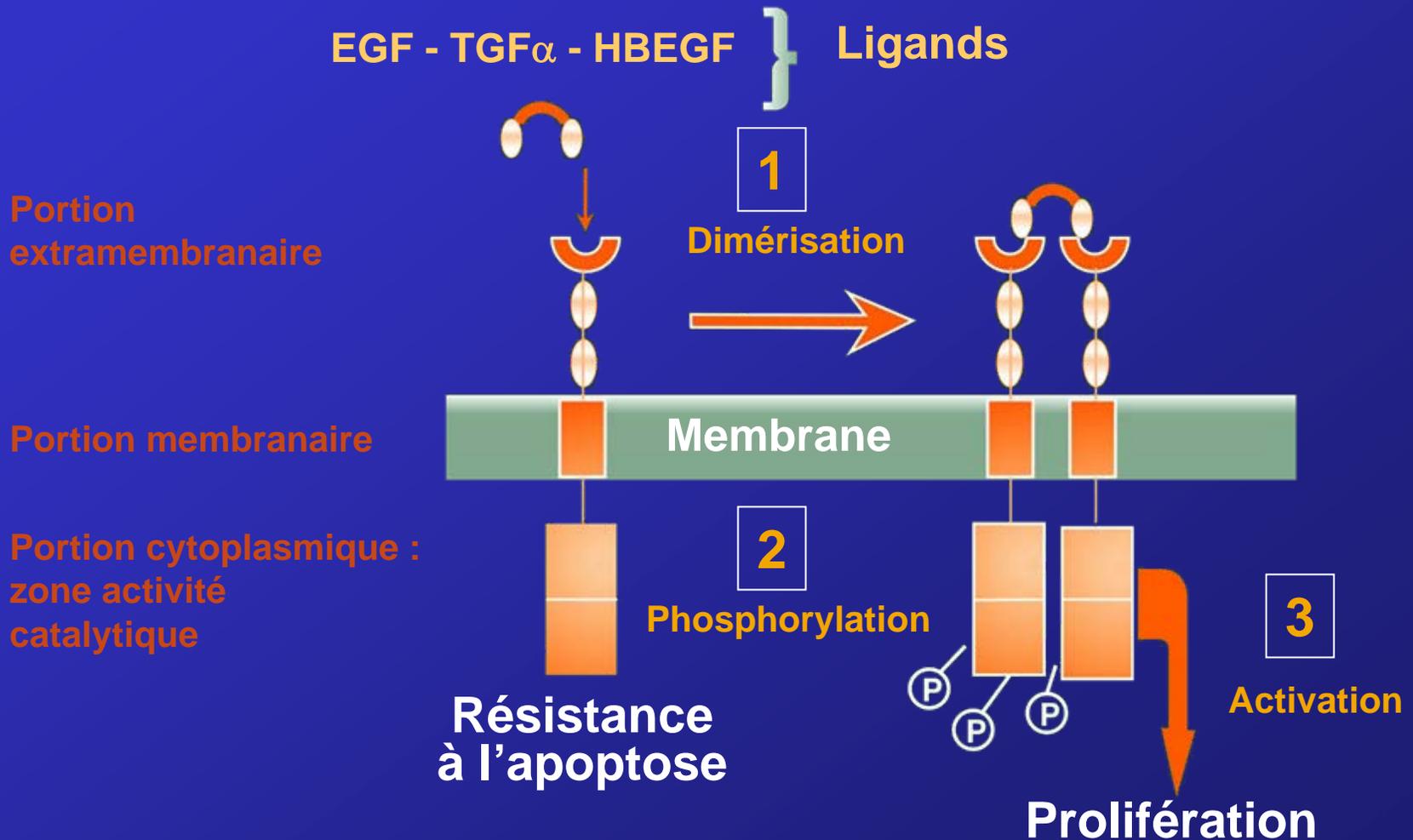
**EGF = epidermal growth factor**

**TGF- $\alpha$  = transforming growth factor alpha**

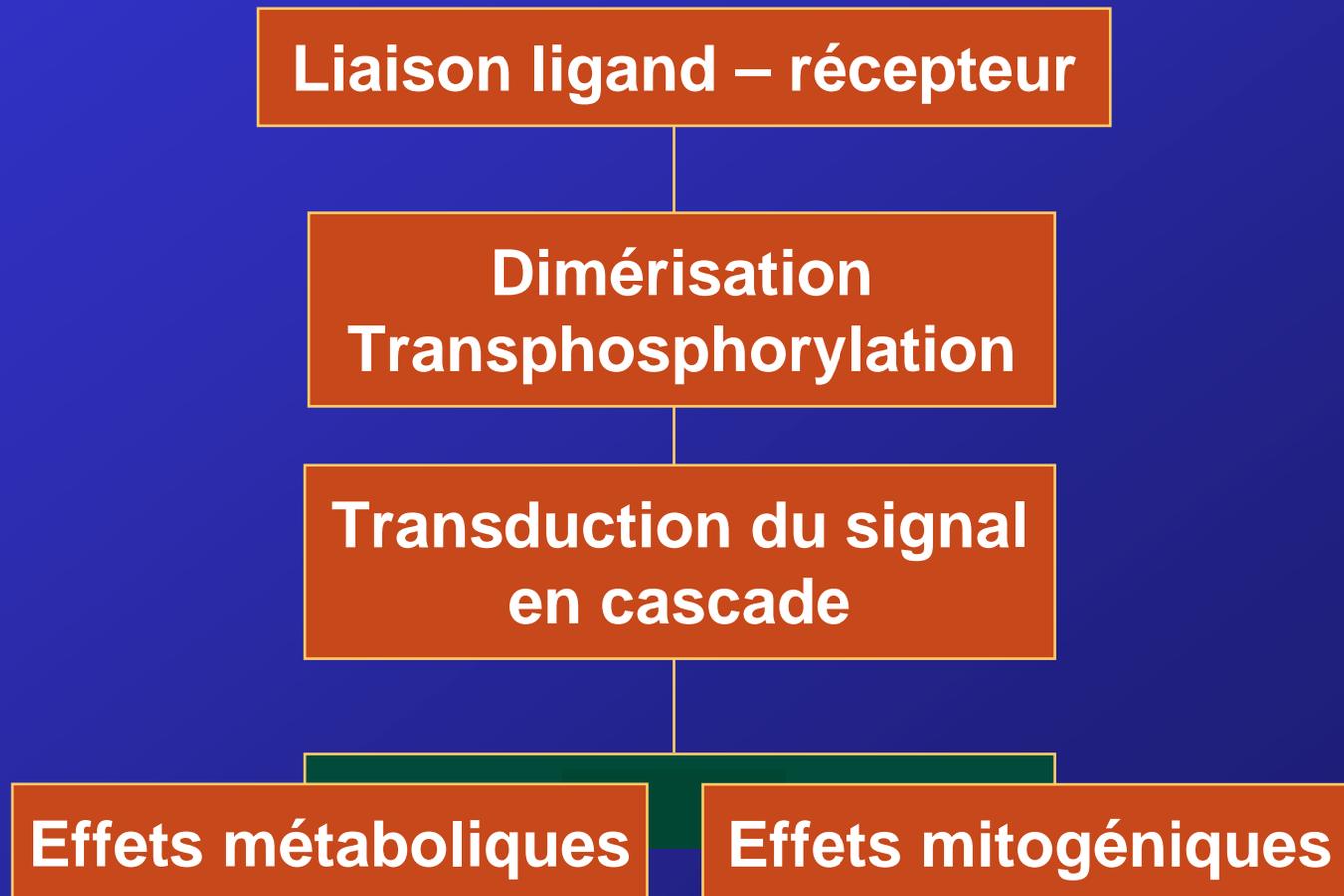
# La famille Her et ses ligands



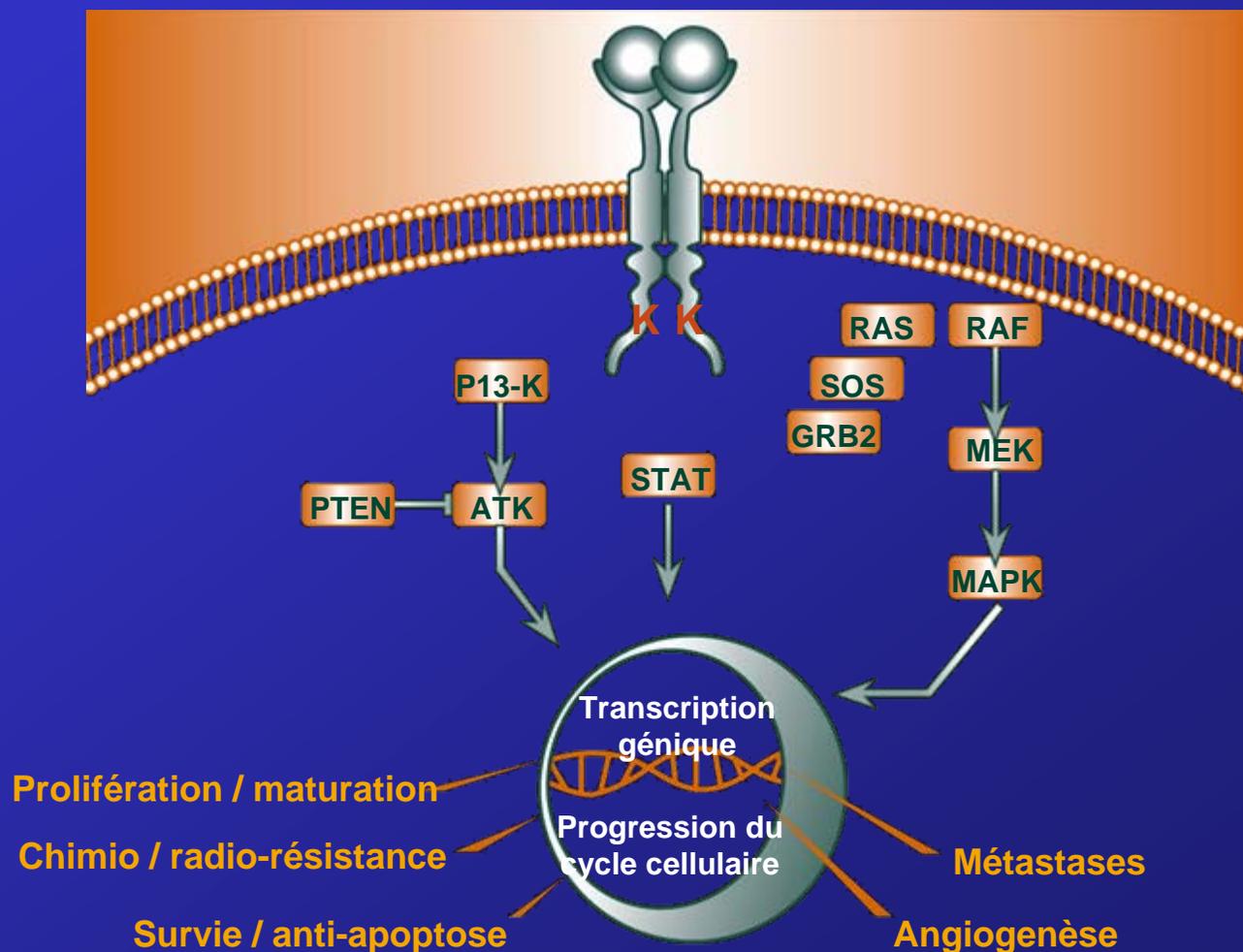
# EGF-R et signalisation



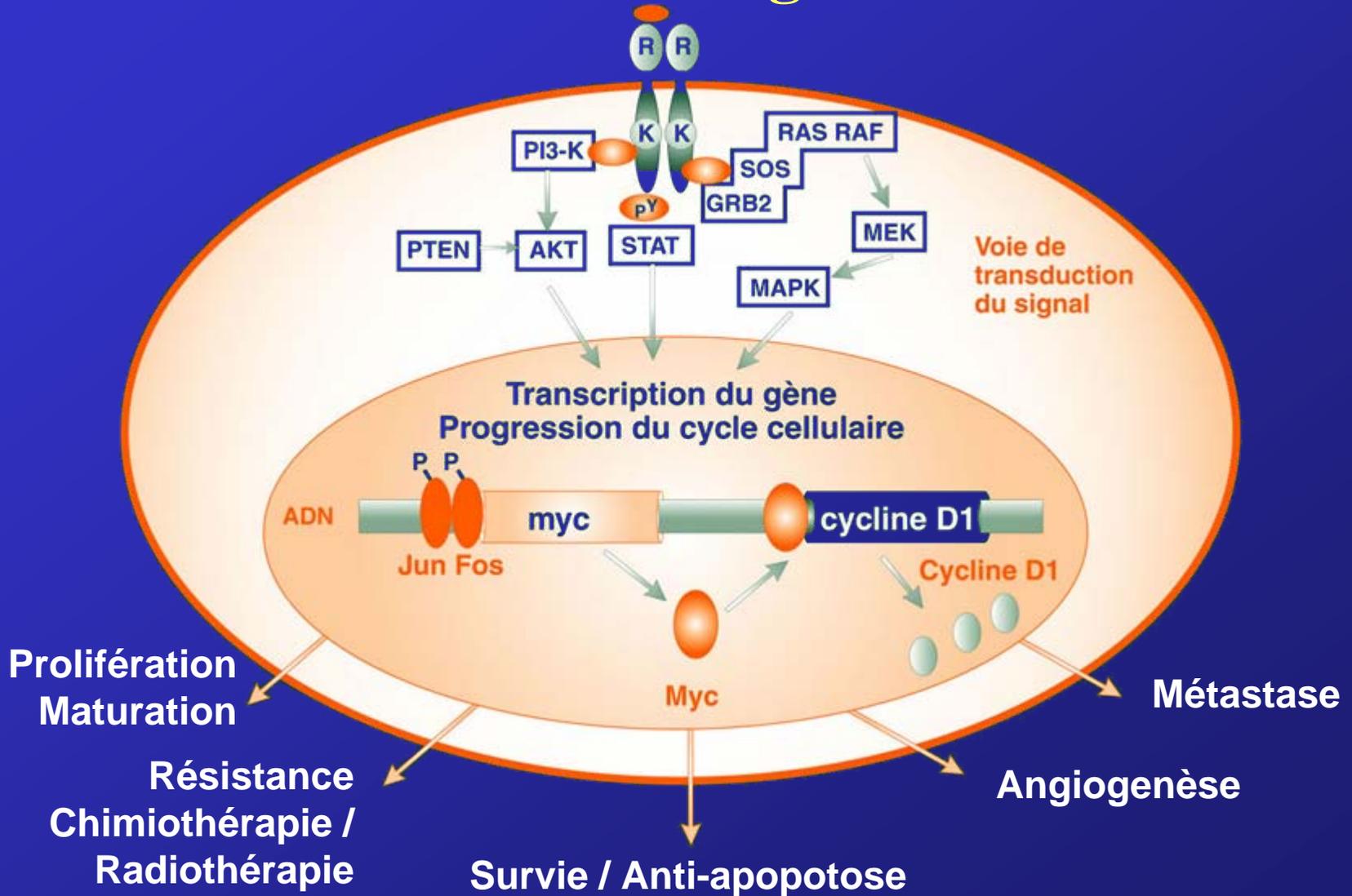
# Effets de l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase



# Transduction du signal de l'EGF-R dans les cellules tumorales



# Transduction du signal EGF-R



# Mécanismes d'activation de l'EGF-R dans les tumeurs

- Surexpression du récepteur
- Ligands (EGF, TGF) en excès
- Surexpression des autres membres de la famille EGF-R
  - Hétérodimérisation & « cross-talk »
- Diminution de l'inactivation de l'activité tyrosine kinase
- Mutations
  - Activation constitutive
  - Stabilité accrue
  - Résistance à l'inactivation

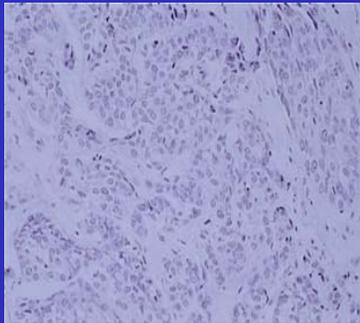
# Her et cancer

Récepteurs	Nature de l'anomalie	Type de cancer	Remarques
Her1	Surexpression	Tête & cou, sein, vessie, prostate, rein, cancer bronchique non à petites cellules, gliome	Facteur pronostic ?
	Mutation	Gliome, poumon, ovaire, sein	Délétion du domaine extracellulaire ⇒ Récepteur auto-activé
Her2	Surexpression	Sein, poumon, pancréas, côlon, oesophage, utérus, endomètre	Sein : facteur pronostic Prostate : rôle inconnu
Her3	Expression	Sein, colon, estomac, prostate, autres cancers	
	Surexpression	Cancer épidermoïde des voies aériennes	Pronostic ?
Her4	Sous expression	Sein, prostate	Phénotype différencié
	Expression	Médulloblastome	Co-expression avec Her2 a une valeur pronostique

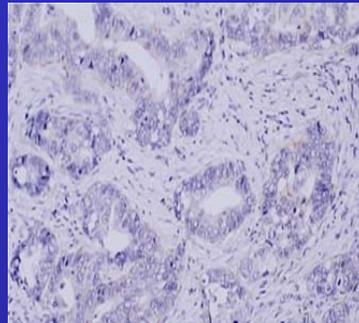
# HERCEPTIN<sup>®</sup> :

## Positivité de HER2 par immunohistochimie

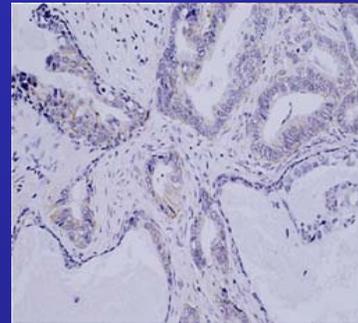
### Trastuzumab



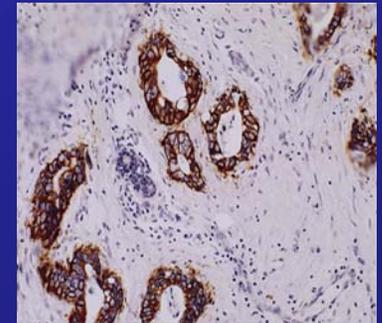
0



1+

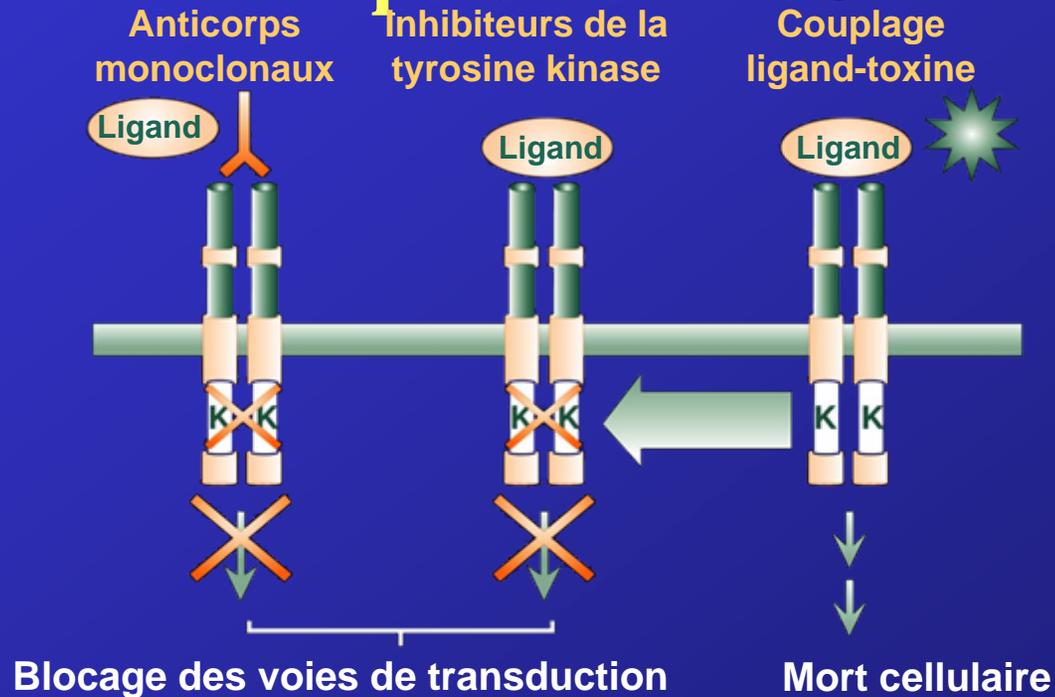


2+



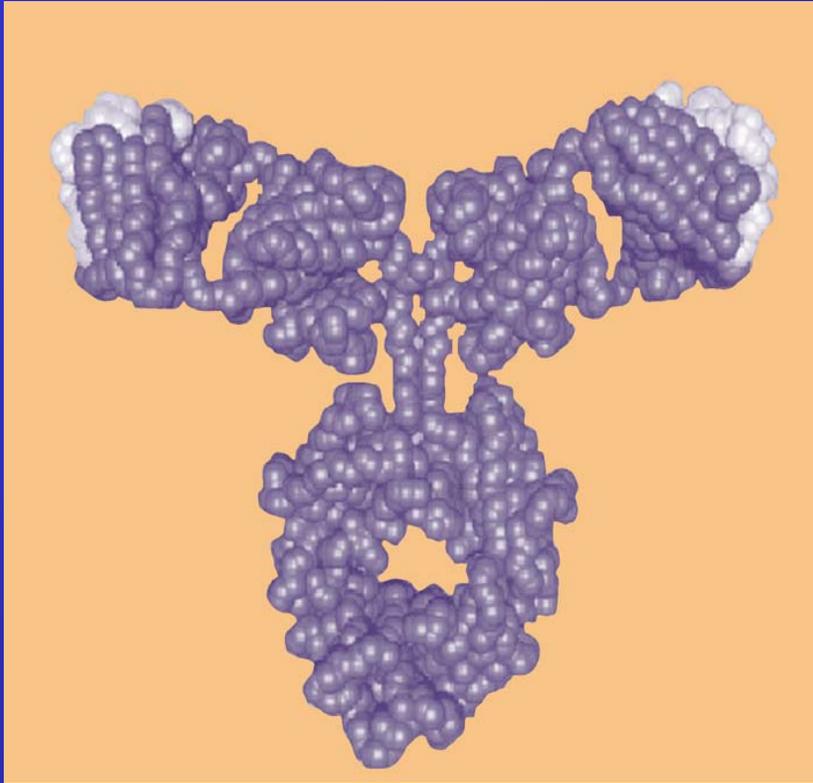
3+

# Conséquences du ciblage du récepteur de l'EGF



# HERCEPTIN® : Anticorps humanisé anti-HER2

Trastuzumab



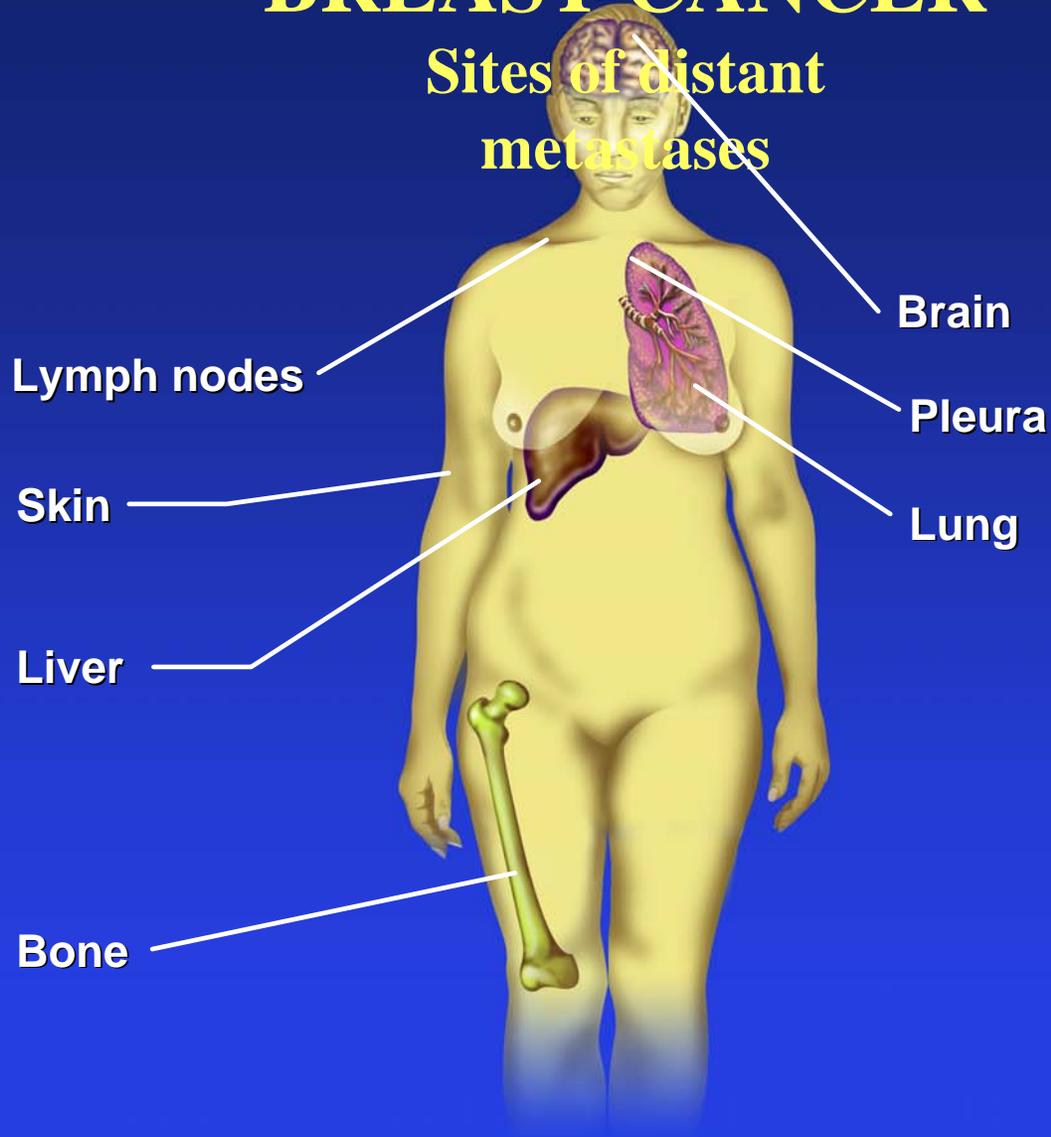
- Cibles de l'oncoprotéine HER2
- Haute affinité et spécificité
- Composition : 95 % humaine,  
5 % murine

# Cascade métastatique

- « SEED AND SOIL »

# BREAST CANCER

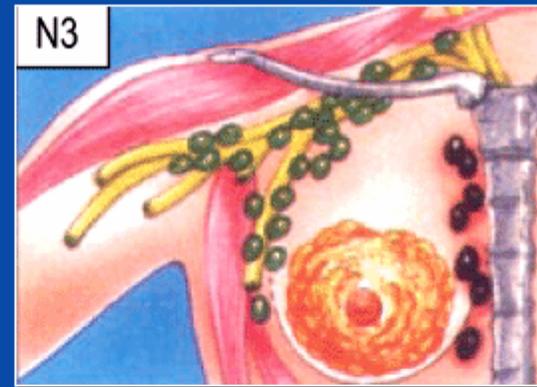
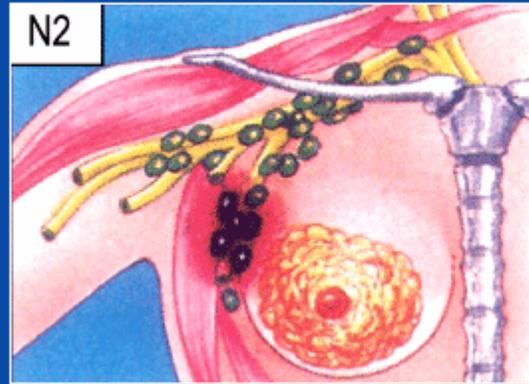
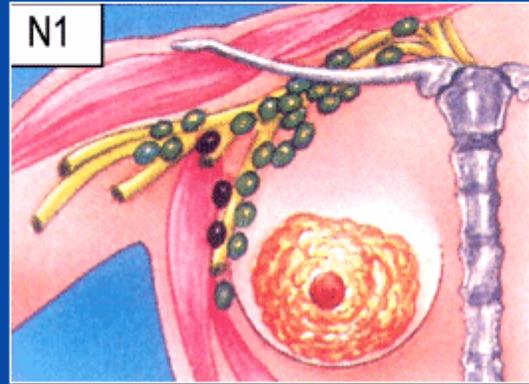
Sites of distant metastases





# ADÉNOPATHIES RÉGIONALES

Cancer du Sein : DIAGNOSTIC



# Voies de dissémination hématogène

- Voie cave
- Voie porte
- Voie artérielle

## **Autres voies**

- **Voie pleurale**
- **Voie péritonéale**
- **Localisations rares**

# Variations des sites métastatiques en fonctions de la tumeur primitive

<b>Tumeur primitive</b>	<b>Site métastatique préférentiel</b>
Bronche	foie, os, glandes surrénaliennes, cerveau
Sein	os, poumon, foie
Colon	foie
Mélanome	foie, cerveau

# Sites habituels de métastases pour les cancers fréquents

<b>Tumeur primitive</b>	<b>Site des métastases</b>
<b>Poumon (petites cellules)</b>	<b>Cerveau, foie, surrénales, moelle osseuse</b>
<b>Intestin</b>	<b>Foie, poumon</b>
<b>Sein</b>	<b>Os, cerveau, poumons, foie, surrénales</b>
<b>Prostate</b>	<b>Os</b>
<b>Rein</b>	<b>Poumon, os, surrénales, foie</b>
<b>Mélanome</b>	<b>Foie, cerveau, intestin, peau</b>
<b>Thyroïde</b>	<b>Os, poumon</b>

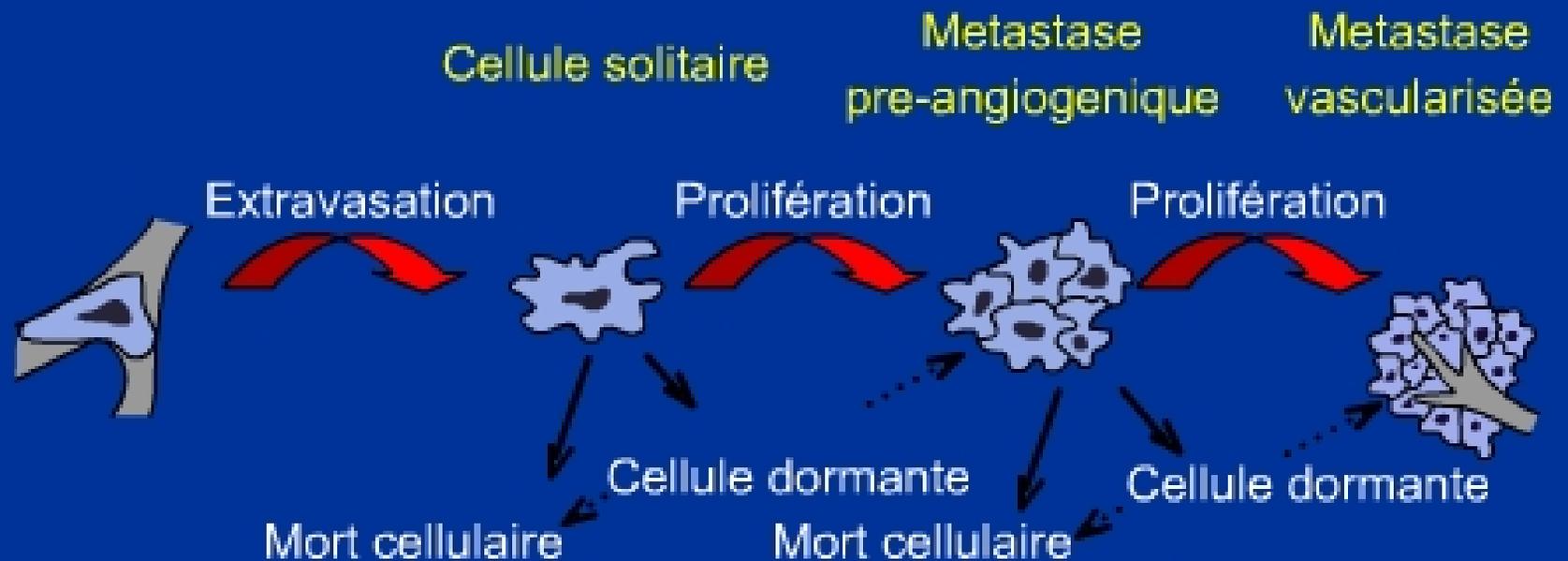
# Cellules dormantes

## Cellules dormantes solitaires

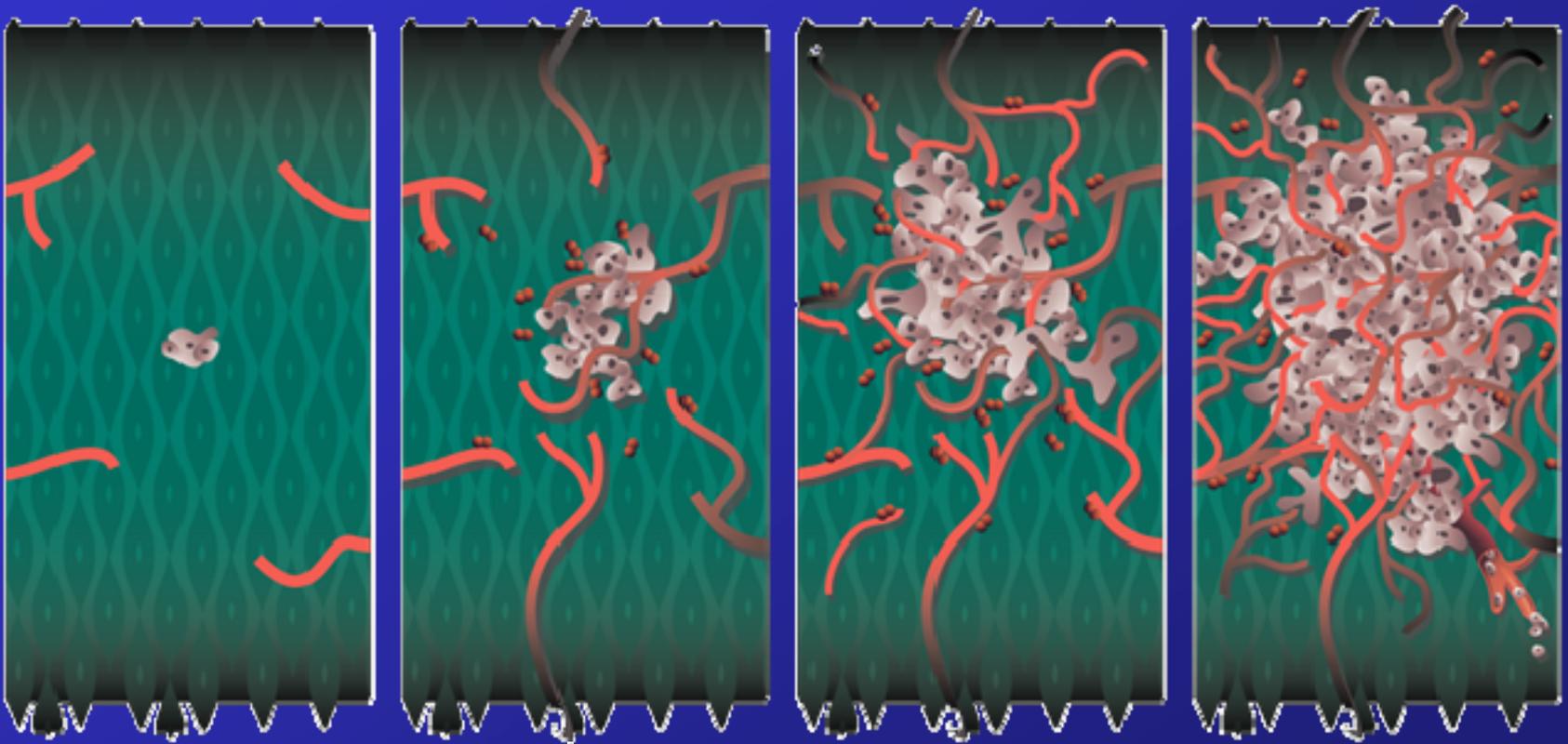
- absence de division ou d'apoptose
- peuvent coexister avec des métastases en croissance
- insensibles à un Tt cytotoxique ou anti-angiogénique

## Metastases actives pré-angiogéniques

- équilibre entre apoptoses et prolifération
- cibles potentielles pour un Tt cytotoxique ou anti-angiogénique



# L'angiogenèse est nécessaire à la croissance tumorale et à son maintien



# Acquired Capabilities of Cancer

1. Self-Sufficiency in Growth Signals
2. Insensitivity to Antigrowth Signals
3. Evading Apoptosis
4. Limitless Replicative Potential
5. Sustained Angiogenesis
6. Tissue Invasion and Metastasis

