

Faculté de Médecine de Sfax
médicale
carcinologique

Service de carcinologie
Service de radiothérapie



Cours de Carcinologie Générale

3^e Année Médecine

ANNEE UNIVERSITAIRE 2024/2025

Coordinateur :

Pr Afef KHANFIR

En collaboration avec :

Pr Nabil Toumi

Pr Ines Ayedi

Pr Jihene Feki

Pr Ag Wala Ben Kridis

LA CLASSIFICATION DES CANCERS

(Pr Nabil Toumi)

Objectifs pédagogiques

Expliquer les raisons pour lesquelles les tumeurs doivent être classées avant tout traitement.

Enumérer les différents éléments pris en compte pour les classifications

Expliquer la méthodologie générale utilisée pour les classements

Indiquer les éléments retenus pour la classification locale.

Indiquer les éléments retenus pour la classification ganglionnaire

Indiquer les éléments retenus pour la classification des métastases

Utilisation des marqueurs tumoraux

Utilisation de l'histologie

Expliquer la classification en stades.

Expliquer la classification TNM.

Indiquer les principales classifications de l'état général

I- Pourquoi classer les tumeurs cancéreuses ?

La classification des tumeurs a plusieurs buts :

- prévoir le pronostic,
- adapter la thérapeutique à la situation clinique,
- comparer les résultats thérapeutiques entre groupes de malades relativement homogènes,
- faire des études cliniques permettant de mettre en évidence un progrès thérapeutique,

Elle va donc permettre de définir des groupes thérapeutiques pour lesquels un protocole de traitement, prenant en compte toutes les possibilités thérapeutiques, sera établi.

Il est indispensable de faire une classification tumorale avant tout traitement pour permettre

- de ne pas proposer un traitement inutile (par exemple : intervention mutilante alors que le malade présente déjà des métastases),
- de proposer le traitement le plus adapté (par exemple : pour une tumeur de très petite taille, un traitement à visée locale est plus adapté qu'un traitement à visée générale).

II- Eléments pris en compte pour la classification des tumeurs

La plupart des classifications ont une base initiale clinique. Cependant, d'autres éléments seront pris en considération.

Les éléments déterminants sont :

- le type histologique et éventuellement les grades spécifiques à ce type de cancer,
- l'importance de l'envahissement local,
- l'importance de l'envahissement ganglionnaire
- l'importance de l'envahissement à distance (métastases),
- éventuellement les marqueurs tumoraux divers,
- les différents marqueurs géniques et moléculaires
- l'état général du malade

III- Classification anatomo-pathologique

La classification anatomo-pathologique est un élément essentiel pour la classification des tumeurs. Quelques exemples :

III-1 Poumons :

Ils sont schématiquement subdivisés en cancers bronchiques à petites cellules (CPC) et cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC). Ces derniers regroupent plusieurs sous types histologiques (carcinome épidermoïde, adénocarcinome...).

Ainsi, le CPC n'a pas du tout le même pronostic que les autres formes histologiques des cancers du poumon, notamment les cancers épidermoïdes.

Leur pronostic spontané est catastrophique (quelques mois de survie). Mais, leur sensibilité à la chimiothérapie est bien plus marquée. A l'inverse, les adénocarcinomes pulmonaires ont souvent une localisation plus périphérique et une évolutivité moindre que les cancers épidermoïdes.

III-2 Thyroïde

On peut distinguer au moins deux formes très différentes de cancers de la thyroïde : les cancers papillaires (plus ou moins bien différenciés), dont l'évolution est assez lente et qui sont, pendant très longtemps, même dans les formes métastatiques, sensibles à une irradiation par iode radioactif (irathérapie)), et les cancers médullaires de la thyroïde, caractérisés par leur sécrétion de calcitonine et dont l'évolution est actuellement peu influencée par la thérapeutique.

III-3 Testicule

Les tumeurs testiculaires sont dominées par les tumeurs germinales et sont d'évolution spontanée assez similaire quelle que soit l'histologie, mais les séminomes sont très sensibles à la radiothérapie (et éventuellement à la chimiothérapie), alors que les tumeurs germinales non séminomateuses sont peu sensibles à l'irradiation (il faudrait administrer des doses trop importantes (donc trop toxiques) pour les réduire, et par contre très sensibles à la chimiothérapie. Certaines formes histologiques parmi ces tumeurs (notamment les formes avec fort contingent choriocarcinomateux) sont d'évolution plus rapide et de sensibilité différente à la chimiothérapie.

III-4 Lymphomes

Les lymphomes nécessitent une étude anatomo-pathologique très détaillée aussi bien sur le plan de l'histologie standard que sur le plan de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire pour permettre une bonne classification. On peut alors les subdiviser en lymphomes de Hodgkin (ou Maladie de Hodgkin dont on distingue 4 principaux sous types) et en lymphomes non hodgkiniens dont on distingue des dizaines de sous types en

fonction du phénotype B ou T et en fonction de l'agressivité (lymphome de haut grade ou de bas grade).

III-5 Sein

Les cancers du sein sont dominés par les carcinomes (90%), plus rarement les sarcomes et les lymphomes. Pour les carcinomes, l'aspect des cellules, le polymorphisme nucléaire (aspect des noyaux) et l'index mitotique (nombres de mitoses) permet de définir une sous classification appelée de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) et qui subdivise ces carcinomes en cancer de grade 1 (faible grade), de grade 2 (grade intermédiaire) et de grade 3 (haut grade et qui serait de plus mauvais pronostic même pour des petites tumeurs complètement réséquées).

L'anatomopathologiste va rechercher aussi à la surface des cellules tumorales l'existence ou non de récepteurs hormonaux à l'œstrogène et/ou à la progestérone et qui indiquerait l'utilisation d'une hormonothérapie et du récepteur Her2neu qui indiquerait l'utilisation d'une thérapie ciblée contre ce récepteur.

IV- Classification génique et moléculaire

Grace aux récent progrès réalisés dans la compréhension et l'analyse de la carcinogénèse on a pu identifier des cibles génétiques ou moléculaires impliquées dans cette carcinogénèse et qui peuvent prédirent le pronostic de la maladie et orienter vers les meilleurs moyens thérapeutiques. C'est ainsi pour les neuroblastomes (tumeurs des tissus sympathiques de l'enfant), l'existence d'une amplification de l'oncogène N Myc est de mauvais pronostic et impose l'utilisation d'une chimiothérapie à des doses très élevées. De même pour les cancers du poumon avec une mutation d'EGFR, les thérapies ciblées anti EGFR donnent de meilleurs résultats thérapeutiques que la chimiothérapie classique.

V- Bilan d'extension

Il consiste, à partir de l'examen clinique initial complet, à demander les examens complémentaires qui permettront d'établir l'extension qu'a pris le cancer, et de proposer ainsi une thérapeutique adaptée.

Bien sûr, dans l'absolu, tous les cancers peuvent donner toutes les métastases : cependant, la fréquence de survenue élective de certaines métastases permet de définir un bilan standard pour la plupart des localisations cancéreuses.

V-1- Extension locale

L'étude de l'extension locale a pour but de préciser le siège et les dimensions de la tumeur, ses relations avec les organes voisins. Par exemple :

- Le cancer de l'œsophage infiltre-t-il l'arbre respiratoire.
- Le cancer du col utérin infiltre-t-il la vessie, le rectum.

Selon le volume de la tumeur et l'extension aux organes de voisinage, le traitement est totalement différent.

V-1-1- Evaluation d'une tumeur superficielle

L'examen clinique (surtout la palpation) permet souvent de préciser un certain nombre de données.

Ainsi, pour le cancer du sein, on peut :

- mesurer les diamètres du nodule mammaire,
- préciser sa localisation par rapport au mamelon,
- vérifier ses rapports avec la peau : adhérence, envahissement cutané (phénomène de peau d'orange),
- vérifier sa mobilité par rapport au muscle pectoral et au gril costal,
- la mammographie permet une évaluation objective plus exacte, et précise d'autres caractères radiologiques typiques d'un cancer : irrégularité des structures, aspect étoilé, microcalcifications.

Une situation analogue s'observe pour les cancers de la thyroïde et du testicule : dans ces tumeurs, l'examen clinique simple permet déjà une bonne classification.

L'échographie thyroïdienne et testiculaire permet une meilleure analyse de la tumeur primitive.

V-1-2- Evaluation locale d'une tumeur accessible à l'examen clinique

Une combinaison des examens cliniques et complémentaires permet d'évaluer l'extension locale.

Dans le cancer du col de l'utérus,

- l'examen au spéculum permet de mesurer les diamètres de la lésion et de définir l'invasion de la cavité vaginale,
- les touchers pelviens (surtout le toucher rectal) permettent d'apprécier l'infiltration de la paroi vaginale et des paramètres,
- l'urographie intraveineuse détecte une compression urétérale au niveau des paramètres,
- la cystoscopie étudie l'atteinte vésicale éventuelle, et en cas de doute la rectoscopie l'atteinte rectale.

Pour une bonne classification de la tumeur du col utérin, **un examen gynécologique sous anesthésie générale** est nécessaire pour permettre un examen tranquille des lésions, sur une patiente complètement détendue. Un tel examen est impératif pour la classification de la FIGO.

Une situation analogue s'observe pour les cancers de la langue, les cancers ORL, le cancer de la prostate, le cancer du rectum : l'examen clinique permet une bonne évaluation dans le cancer de la langue, c'est la palpation qui permet d'apprécier l'importance de l'infiltration du muscle lingual sous une muqueuse parfois d'aspect normal. Dans le cancer de la prostate, ou du rectum c'est le TR qui permet d'apprécier la taille de la tumeur.

V-1-3- Evaluation des cancers profonds

L'inventaire nécessite la combinaison d'examens plus complexes.

Pour le cancer colique, c'est essentiellement la côlonoscopie qui permet de faire le diagnostic, et d'évaluer l'invasion superficielle. Cependant, l'importance de l'évaluation de l'atteinte en profondeur de la tumeur nécessite l'analyse de la pièce chirurgicale.

Pour le cancer bronchique, la bronchoscopie permet d'évaluer les dimensions de la tumeur, mais non son degré d'infiltration, qui nécessite un scanner thoracique. Malgré ces examens, les surprises opératoires sont fréquentes.

Pour le cancer de l'ovaire, c'est la **laparotomie exploratrice** qui permet de faire une classification correcte.

V-2- Bilan d'extension ganglionnaire

V-2-1- Evaluation clinique

Elle est rendue possible, pour certains cancers, par l'étude des voies du drainage lymphatique.

Le ganglion envahi a un aspect plus au moins typique : augmentation et induration des ganglions, indolore, mobilité plus au moins réduite du ganglion par rapport au tissu sous-jacent, absence de réaction inflammatoire (sauf dans les formes inflammatoires de cancer ou en cas de surinfection de celui-ci). Quatre aires ganglionnaires sont palpées cliniquement : les ganglions cervicaux, susclaviculaires, axillaires et inguinaux.

On recherchera, par la palpation soigneuse des aires ganglionnaires :

- ganglions axillaires et sus claviculaires dans le cancer du sein,
- ganglions cervicaux et susclaviculaires dans les cancers ORL,
- ganglions inguinaux des cancers de la vulve, de la verge, des mélanomes des membres inférieurs,
- tous ces ganglions dans les lymphomes et la maladie de Hodgkin

V-2-2- Evaluation paraclinique

La plupart des ganglions nécessitent des examens complémentaires :

- la **lymphographie pédiéeuse**, réservée aux lymphomes mais également, pour certaines études, aux cancers du col de l'utérus, montrant l'hypertrophie ganglionnaire, la présence de lacunes ganglionnaires, voire un aspect fantomatique d'un ganglion, et éventuellement une dérivation ou un blocage du produit de contraste en cas d'atteinte ganglionnaire massive. Elle n'est plus d'utilisation courante,

- le scanner abdomino-pelvien et/ou thoracique, montrant les ganglions augmentés de volume, à partir d'un centimètre environ, dont la signification n'est pas toujours évidente,
- plus rarement l'échographie abdominale,
- ou encore une IRM.

V-2-3- Evaluation chirurgicale

Les méthodes cliniques et paracliniques ne permettent pas de conclure de façon définitive à l'atteinte ganglionnaire. Ainsi, pour de très nombreux cancers, la chirurgie cancérologique correcte comporte une lymphadénectomie des ganglions satellites de la tumeur, et une étude histologique de principe.

V-3- Bilan d'extension métastatique

* Le risque de métastases existe pour tous les cancers, cependant il est quasi inexistant pour les carcinomes baso-cellulaires de la peau, et rare pour les tumeurs cérébrales.

V-3-1- Critères de choix du bilan d'extension métastatique

Le bilan recherchera les métastases selon les localisations préférentielles, il faut sélectionner les examens paracliniques en fonction

- de leur fiabilité : spécificité et sensibilité
- du coût
- et de la probabilité de positivité en fonction du cancer en cause.

Exemples : - dans un cancer de la prostate localisé : on demande une

scintigraphie osseuse qui montre des métastases dans 20% des cas

- dans un petit cancer du sein <2 cm sans adénopathies. On ne fait pas de scintigraphie osseuse par ce qu'elle est exceptionnellement positive.

V-3-2- Principaux sites métastatiques

* Quatre organes sont fréquemment étudiés :

- Les poumons : radiographie simple et de plus en plus un scanner pulmonaire avec coupes centimétriques,

La radiographie de face et de profil est l'examen de base à demander devant tout cancer. L'aspect réalisé par les métastases pulmonaires est en général des opacités multinodulaires criblant les 2 poumons : c'est l'aspect classique en lâcher de ballon. Parfois on ne retrouve qu'une image ronde isolée qu'il faut bien rechercher derrière le cœur ou les clavicules

Il faut aussi rechercher :

- un aspect de lymphangite carcinomateuse dont l'image radiologique ressemble à une miliaire tuberculeuse; le diagnostic repose sur la fibroscopie avec biopsie
- des métastases pleurales qui se révèlent par une pleurésie e dont le diagnostic se fait par la ponction pleurale \pm biopsie pleurale.
- Le foie : essentiellement l'échographie et le scanner abdominal, la biologie hépatique et notamment les enzymes étudiant la rétention biliaire (γ -GT),
- Les os : la scintigraphie osseuse est l'examen le plus sensible mais il est peu spécifique. La recherche systématique des atteintes osseuses par scintigraphie n'est effectuée que pour les cancers ostéophiles : cavum, thyroïde, sein, poumon, rein, vessie et prostate. Toute hyperfixation à la scintigraphie ne signifie pas métastase : l'importance et la morphologie des fixations doivent être prises en considération. La pratique des radiographies osseuses est parfois nécessaire pour confirmer la nature néoplasique. Pour certaines localisations, notamment vertébrales, la pratique d'une IRM permet en outre d'étudier les rapports avec les structures méningées.
- Le cerveau : scanner cérébral ou IRM, et pour certaines tumeurs : ponction lombaire systématique (lymphome, leucémie).

Certaines tumeurs nécessitent parfois des examens particuliers : myélogramme ou biopsie ostéoméduillaire dans les lymphomes.

V-3-3- Nouvelles techniques d'imagerie

Dans certaines situations, l'imagerie standard (scanner, IRM) reste incapable pour confirmer ou non la nature néoplasique d'une lésion. On dispose actuellement d'une nouvelle technique d'imagerie qui est la tomographie par émission de positon qui utilise comme traceur le 18 Fluoro desoxy glucose capable d'émettre des positons dont l'intensité est corrélée au métabolisme cellulaire. Puisque les cellules néoplasiques ont un taux de prolifération plus important que les cellules normales, elles vont consommer ce glucose marqué et émettre beaucoup plus de positons.

VI- Exemples de classifications

IV-1 Classification TNM du cancer du sein.

T₀ : Pas de tumeur cliniquement décelable.

T₁ : Tumeur de 2cm ou moins.

T₂ : Tumeur > 2cm < 5cm

T₃ : Tumeur > 5 cm.

T₄ : Tumeur de toute taille avec extension :

- à la paroi thoracique **T_{4a}**
- à la peau (œdème, peau d'orange, ulcération ou nodule) **T_{4b}**
- **T_{4c} = T_{4a} + T_{4b}**
- **T_{4d}** : sein inflammatoire

N₀ : pas de ganglion palpable

N₁ : adénopathie axillaire homolatérale mobile

N₂ : adénopathie axillaire homolatérale fixé

N₃ : adénopathie au niveau de la chaîne mammaire interne ou au niveau sous claviculaire avec la présence d'adénopathies axillaires
- ou présence d'adénopathies sus claviculaires.

M₀ : pas de métastase à distance

M₁ : métastases à distance y compris ADP sus claviculaires.

Tx, Nx, Mx : pas d'information sur la tumeur, les ganglions ou les métastases.

IV-2 Classification d'Ann Arbor de la maladie de Hodgkin

STADE I : envahissement d'une seule région ganglionnaire

STADE II : envahissement de deux régions ganglionnaires d'un même côté du diaphragme.

STADE III : envahissement des régions ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme.

STADE IV : Atteinte viscérale.

B : Signes cliniques d'évolutivité : Amaigrissement (> 10%)

Fièvre ou sueurs nocturnes.

A : Absence de signes cliniques d'évolutivité.

VII- Marqueurs tumoraux

Le bilan de métastase doit être particulièrement soigneux lorsque les marqueurs tumoraux sont élevés et font redouter une extension à distance :

- Ca19-9 ou ACE dans les cancers coliques,
- Ca15-3 dans les cancers mammaires,
- PSA dans les tumeurs prostatiques,
- HCG et AFP dans les tumeurs testiculaires, etc ...

Certaines classifications pronostiques font intervenir le taux des marqueurs, et modifient ainsi l'attitude thérapeutique (notamment tumeurs germinales testiculaires ou extra-testiculaires).

Dans les tumeurs prostatiques, un taux de PSA supérieur à 20 doit faire douter du caractère apparemment local de la lésion tumorale observée et éventuellement modifier la décision thérapeutique.

VII- Classification de l'état général

Outre les classifications déjà décrites précédemment, les cliniciens se sont entendus pour décrire l'état général des malades avant tout traitement.

On sait, en effet, que les malades en mauvais état général, vont moins bien supporter les traitements que les malades en bon état général :

- Chirurgie,
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Et tout autre traitement en général

Nous citerons deux échelles très souvent utilisées :

- l'incidence de performance de Karnovsky
- l'incidence de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DES CANCERS

(Pr Nabil Toumi)

Un marqueur tumoral est un composé protéique sécrété par une tumeur et détecté dans le sérum, les urines ou le LCR.

L'évolution du taux de marqueurs dans le temps doit permettre de connaître l'efficacité d'un traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) et de permettre la détection très précoce des rechutes avant leur expression clinique ou radiologique. Dans de rares cas, certains marqueurs tumoraux peuvent avoir une implication dans le dépistage, le diagnostic, le traitement et le pronostic.

La classification des marqueurs tumoraux est très difficile. On peut les classer selon leurs caractères biochimiques et physicochimiques :

1/ les antigènes oncofoetaux :

Ces antigènes sont normalement présents chez le fœtus et l'embryon mais leur expression est réprimée à la naissance. Ce sont des protéines qui sont présents à la surface de cellules de certaines tumeurs malignes et sont déversées dans les liquides de l'organisme.

** L'antigène carcinoembryonnaire : ACE*

- Il est présent en très faible quantité dans le sérum normal < 10ng/ml
- Il est très intéressant dans les cancers du colon et du rectum parce qu'il est corrélé avec le pronostic.

Il n'est que très rarement élevé dans les tumeurs localisées.

La 1/2 vie de l'ACE est de 6 semaines après résection de la tumeur.

Mais c'est un marqueur peu spécifique car il peut être élevé, mais à des taux faibles dans des lésions inflammatoires aiguës ou chroniques, la tuberculose , la cirrhose ...

Dans la pathologie cancéreuse le taux d'ACE peut s'élever :

- dans le cancer de l'estomac
- dans le cancer du poumon
- dans le cancer du sein (30 à 40%) où il peut avoir une valeur dans la surveillance quand il est couplé au CA15-3
- le cancer de la vessie

* *L'alphafoetoprotéine : AFP* La limite supérieure varie de 1 à 25mg/ml selon la technique de dosage utilisée. La 1/2 vie est de 5 à 6 jours.

- Dans l'hépatocarcinome : son taux est $>$ à 40 dans plus de 70% des cas.

Le dosage de l'AFP permet le **dépistage des populations à risque** (cirrhose, hépatite B)

L'évolution du taux d'AFP est un excellent témoin de l'efficacité du traitement.

Il permet le diagnostic de rechute très précocement.

- Dans les tumeurs non séminomateuses du testicule, l'AFP est étudiée en corrélation avec la BHCG, son dosage a une **valeur pronostique** et son élévation est en relation avec le volume tumoral.

- L'AFP peut être élevée dans de rares cas de cancer du pancréas, de l'estomac, du colon...

2/ Les marqueurs tumoraux définis par les anticorps monoclonaux (les antigènes associés aux tumeurs)

* *Le carbohydrate 19-9* : ce marqueur est intéressant dans le cancer du pancréas (positivité dans près de 90% des cas) et dans certains cancers digestifs.

* *L'Ag CA15-3* : dans le cancer du sein sans métastases visibles, il est élevé dans 60% des cas ($>$ 20U/ml).

* *L'Ag CA125* : il est élevé dans 70% des cas de cancer de l'ovaire.

Il peut être un élément du diagnostic devant un gros ovaire. Cependant il peut être élevé devant toute inflammation du péritoine ou de la plèvre.

* *Le PSA* : il s'agit d'une glycoprotéine, d'origine prostatique. L'augmentation de ce marqueur est assez spécifique de lésions prostatiques (bénignes ou malignes).

Le dosage de PSA est utilisé comme marqueur dans les campagnes de **dépistage** (normale < 4ng/ml). Un taux de PSA > 10ng/ml est en faveur de la malignité. Quand il est > 20ng/ml, il est peu probable que le cancer soit localisé à la prostate.

3- Les enzymes

Parmi les Enzymes, 3 ont un intérêt pratique en clinique.

* *Les phosphatases acides prostatiques* :

Ils ne permettent pas le dépistage du cancer de la prostate mais ils ont une bonne corrélation avec le stade, le volume tumoral et le pronostic. Leur élévation est de mauvais pronostic.

* *La LDH* : très peu spécifique.

Elle s'élève quand il y a une lyse cellulaire. Elle s'élève dans les cas de mauvais pronostic pour les tumeurs avec forte masse tumorale:

- métastases hépatiques multiples
- leucoses aiguës, lymphomes
- tumeur germinale non séminomateuse.

* *La Gamma GT* a une spécificité très faible. S'élève dans les cas avec métastases hépatiques.

* *La neurone spécifique Enolase (NSE)*: à un intérêt pour la surveillance des CPC sous traitement.

4/ Les hormones :

De nombreuses hormones ou " hormones likes" peuvent être sécrétées par les tumeurs malignes.

* *Les gonadotrophines humaines (HCG)*: sont des glycoprotéines produites par les cellules du syncytiotrophoblaste. Elles sont présentes dans le sérum de la femme enceinte. Elles sont composées de 2 sous unités α et β . La sous unité β est un marqueur tumoral.

- la β HCG est élevée dans 70% des cas des tumeurs non séminomateuses des testicules. La sensibilité de la β HCG est grande. Elle constitue un très bon marqueur de ces tumeurs avec l' α FP.

- la β HCG s'élève dans le choriocarcinome placentaire dans 100% des cas. Elle a une valeur diagnostique et pronostique.

Elle est essentielle dans la surveillance en cours du traitement et après le traitement.

* *Les catécholamines et leurs métabolites (VMA, HVA)*

Sont des marqueurs sensibles et spécifiques des tumeurs sympathiques de l'enfant (sympathoblastome)

Les VMA sont élevés dans plus de 80% des cas. Elles permettent le diagnostic de sympathoblastome devant une tumeur rétro péritonéale ou médiastinale.

* *thyrocalcitonine* (cancer médullaire de la thyroïde).

* *thyroglobuline* (marqueur de choix dans la surveillance des carcinomes différenciés de la thyroïde mais pas pour le dépistage ou le diagnostic car non spécifique.

En l'absence de reliquat thyroïdien la Thyroglobuline doit être nulle.

* ACTH

* ADH

* PTH

* Insuline

5/ les immunoglobulines :

La détection d'un pic monoclonal d'Ig dans le sérum ou de chaînes légères dans les urines (protéinurie de Bence Jones) est un élément important dans le diagnostic de myélome multiple.

Ce pic peut s'observer aussi dans certains lymphomes ou leucémie ou parfois même être isolé.

LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES

Pr Afef Khanfir / Pr Ag Wala Ben Kridis

Objectifs :

- 1- Préciser la définition et les caractéristiques des syndromes para néoplasiques
- 2- Expliquer la pathogénie des syndromes para néoplasiques
- 3- Préciser les caractéristiques cliniques, para cliniques et les cancers responsables des syndromes endocriniens
- 4- Préciser les caractéristiques cliniques, para cliniques et les cancers responsables des syndromes ostéo articulaires
- 5- Préciser les caractéristiques cliniques, para cliniques et les cancers responsables des syndromes dermatologiques
- 6- Préciser les caractéristiques cliniques, para cliniques et les cancers responsables des syndromes dermatologiques
- 7- Préciser les caractéristiques cliniques, para cliniques et les cancers responsables des syndromes neuro musculaires
- 8- Préciser les caractéristiques cliniques, para cliniques et les cancers responsables des syndromes rénaux
- 9- Enumérer les syndromes hématologiques et vasculaires

I-DEFINITION ET CARACTERISTIQUES :(objectif 1)

C'est l'ensemble de manifestations cliniques, radiologiques et ou biologiques qui accompagnent une tumeur mais qui restent indépendants de son extension anatomique. Ils ne sont dus ni à l'accroissement local de la tumeur ni à ses métastases .Il peuvent précéder ou apparaître simultanément à la découverte d'une tumeur et leur diagnostic peut contribuer au diagnostic précoce d'un cancer. Ils sont essentiellement caractérisés par un parallélisme évolutif avec la tumeur ; régressent ou disparaissent avec la régression de la tumeur et

réapparaissent en cas de récurrence et peuvent constituer ainsi des marqueurs de l'évolution de la maladie cancéreuse .Ils peuvent être graves .Ils doivent être systématiquement recherchés. Leur fréquence est estimée de 2 à 15%

II-PATHOGENIE :(objectif 2)

Elle reste obscure dans un grand nombre de cas .Deux hypothèses ont été avancées :

***Théorie hormonale :** est la plus étudiée .Certaines cellules cancéreuses sont capables de sécréter des polypeptides hormonaux qui diffèrent peu de ceux qui sont sécrétés normalement par les cellules endocriniennes et qui sont actifs sur le plan biologique .Il s'agit d'une sécrétion ectopique et inappropriée .Ces polypeptides hormonaux vont agir au niveau des organes cibles et seront responsables des différents syndromes cliniques de type endocrinien

***Théorie auto immune :** les SPN seraient liés à une réponse immunitaire anormale de l'hôte .Les anticorps produits par l'hôte contre les antigènes tumoraux réagissent de façon interactive et croisée avec les tissus normaux ayant une certaine similitude de structure (ceci rappelle les phénomènes observés dans les maladies auto immunes)

III-TABLEAUX CLINIQUES :

III-1-Syndromes endocriniens (objectif 4) sont les plus fréquemment rencontrés en pratique

→**Syndrome de Cushing :** lié à la sécrétion inappropriée d'ACTH

Clinique : +++ asthénie, faiblesse musculaire , obésité facio tronculaire, vergetures, HTA, mélanodermie.

Biologie : augment
ation du cortisol dans le sang et les urines et de l'ACTH plasmatique

Cancers responsables : +++ carcinome bronchique à petites cellules (CPC),
tumeurs thymiques , tumeurs carcinoïdes

→ **Syndrome de Schwartz Bartter** : lié à la sécrétion inappropriée d'ADH (hormone anti diurétique) produite normalement par la post hypophyse pour réguler l'osmolarité plasmatique

Clinique : syndrome d'hyperhydratation intra cellulaire avec essentiellement des manifestations neurologiques : céphalées, altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'au coma et convulsions

Biologie : - hypo natrémie sévère inf à 120 meq avec des signes d'hémodilution (↓hématocrite, ↓protides , ↓osmolarité plasmatique , ↑natriurèse , ↑osmolarité urinaire)

- ↑ADH plasmatique

Cancers responsables : CPC, cancers digestifs (colon)

→ **Hypercalcémie paranéoplasique** : due à la sécrétion inappropriée d'un peptide ressemblant à la PTH (parathormone) ⇒ PTH like

Clinique : Signes neurologiques : faiblesse musculaire, convulsion, coma

Signes digestifs : nausées, vomissements

Signes rénaux : polyurie

Biologie : hypercalcémie avec parfois insuffisance rénale

Cancers responsables : cancers broncho-pulmonaires, cancer du cavum , cancer du sein

→ **Autres** :

*Hyperthyroïdie : par hypersécrétion de TSH

Clinique : amaigrissement, tachycardie , tremblement

Biologie : ↑FT4 , T3, TSH plasmatiques

*Hypoglycémie : par hypersécrétion de substances insuline like .Se voit essentiellement avec certains sarcomes

*Acromégalie : par hypersécrétion de GH (hormone de croissance)

Clinique : aspect caractéristique avec hypertrophie touchant tout le corps (mains , pieds , visage , langue ...)

Cancers responsables : ++tumeurs du pancréas, tumeurs carcinoïdes bronchiques

*Gynécomastie : par hypersécrétion de gonadotrophines (H sexuelles)

Clinique : développement anormal des seins chez l'homme

Cancers responsables : ++cancers testiculaires

III-2- Les syndromes ostéo articulaires :(objectif 5)

→**L'hippocratisme digital** :bombement des ongles en verre de montre associé à une hypertrophie des parties molles péri unguéales réalisant l'aspect typique en baguette de tambour

→ **L'Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie** :

Associe hippocratisme digital +hypertrophie des extrémités +douleurs vives articulaires simulant parfois une arthrite. Avec ; sur le plan radiologique un épaissement périosté au niveau des os longs

→**Le rhumatisme néoplasique** : douleurs articulaires diffuses simulant une Polyarthrite

⇒ Tous ces syndromes sont observés essentiellement avec les carcinomes bronchiques et le cancer du cavum

III-3- Les syndromes neuro musculaires :(objectif 6)

→ **Syndrome de Lambert Eaton** : de cause auto immune liée à la présence en pré-synaptique d'Anticorps qui empêchent la libération d'acétylcholine contrôlée par les canaux calciques présents au niveau de la jonction neuro musculaire

Clinique : fatigue musculaire généralisée ;myalgies ++ des membres inférieurs ; atteinte des nerfs craniens (70%) : ptosis , diplopie , troubles de la déglutition

⇒ c'est un syndrome spécifique au CPC

→ **neuropathie sensitive pseudo diabétique ou sd de Denny – Brown** : lié à une destruction des cellules de la corne postérieure de la moelle par des auto AC responsable d'une dégénérescence axonale

Clinique : paresthésies ++ distales ; troubles de la sensibilité profonde avec troubles de la marche ; impuissance ; hypotension orthostatique

→ **myasthénie** : c'est une myasthénie à l'effort qui apparaît lors des stimulations répétées. Elle est liée à la présence d'anticorps qui bloquent fortement les récepteurs d'acétylcholine post-synaptiques, qui vont se comporter comme inhibiteur compétitif de l'acétylcholine et accélèrent la dégradation du récepteur avec nécessité d'une plus grande quantité d'acétylcholine ce qui engendre un épuisement plus rapide des réserves pré- synaptiques d'acétylcholine
Contrairement au Syndrome de Lambert Eaton, elle s'améliore rapidement avec le traitement d'épreuve par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (enzyme qui dégrade l'acétylcholine) ce qui permet de préserver plus longtemps les réserves d'acétylcholine

Se voit ++ avec les tumeurs thymiques

→ **Neuropathie motrice** : liée à une destruction des cellules de la corne antérieure de la moelle

Clinique : atrophie musculaire, troubles de la marche, abolition des ROT

→ **Dégénérescence cérébelleuse** : dégénérescence du cortex cérébelleux avec perte diffuse des cellules de Purkinje par des auto AC . Se manifeste par un sd cérébelleux avec au scanner cérébral, une atrophie cérébelleuse. Se voit ++ avec le cancer de l'ovaire et cancer du sein

III-4 - Syndromes dermatologiques :(objectif 7)

→ **Acanthosis nigricans malin** :se manifeste par un épaissement velouté de peau hyper pigmentée atteignant ++ la région du cou , les aisselles et inguinale .Touche également fréquemment les surfaces de flexion des doigts et des orteils ainsi que la plante des pieds et la paume des mains . Le primitif est dans 90%

abdominal (60% K de l'estomac) .Il précède l'apparition du K dans 17% des cas et débute simultanément dans 60% des cas

→**Ichtyose acquise** : peau sèche et squameuse ++ grands plis. Se voit ++ pour les lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens

→**Dermatomyosite** : érythème localisé ++ au niveau du visage (paupières, nez, joues, front); thorax; bras et jambes .Il est associé à une fatigabilité des muscles proximaux

Se voit ++ avec les cancers bronchiques; K du sein; K du cavum

→**Acrokératose de Bazex** : plaques érythémato squameuses mal limitées qui touchent de façon symétrique mains, pieds et oreilles avec une atteinte unguéale constante. Très spécifiques des K malpighiens de la tête et du cou

→**Dermatoses bulleuses** : Se voient ++ pour la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes

III-6- Syndromes rénaux : (objectif 8)

+++ Syndrome néphrotique : syndrome oedémateux avec hypo protidémie, hypo albuminémie et protéinurie. A été décrit surtout avec la maladie de Hodgkin

III-5 - Syndromes hématologiques et vasculaires : (objectif 9)

-Anémie

-Hypergranulocytoses et syndromes

pseudo leucémiques

-Thrombocytoses

-Lymphocytoses

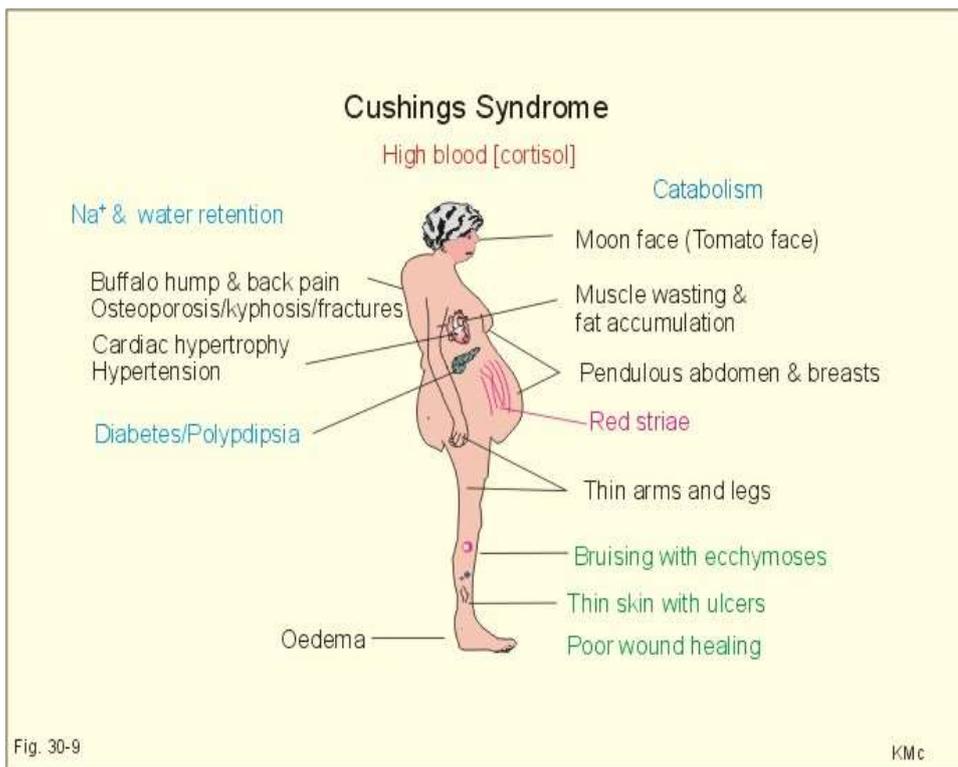
-Thrombophlébites

-CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée

III-7 -Manifestations apparentées :

- Fièvre en dehors d'infection
- Cachexie maligne : amaigrissement très important

Annexes





Syndrom de Cushing





Manifestations radiologiques de l'ostéo arthropathie hypertrophiante de Pierre Marie



Hippocratisme digital



Dermato myosite

Figure 1.
Acanthosis nigricans.



L'HORMONOTHERAPIE

Pr Afef Khanfir/Pr Wala Ben Kridis

Objectifs :

- 1- Préciser la définition de l'hormonothérapie
- 2- Expliquer le mécanisme des récepteurs des hormones stéroïdes
- 3- Expliquer le principe de l'hormonothérapie dans le cancer du sein
- 4- Préciser les moyens et les indications de l'hormonothérapie dans le cancer du sein
- 5- Expliquer le principe de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate
- 6- Préciser les moyens et les indications de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate

L'HORMONOTHERAPIE

I – DEFINITION : (objectif 1)

L'hormonothérapie est le traitement des tumeurs hormonosensibles soit en supprimant la source d'hormones soit en bloquant la fonction de l'hormone au niveau de la cellule .Les plus fréquentes parmi les tumeurs hormonosensibles sont : le cancer du sein et le cancer de la prostate .Toutes ces tumeurs surviennent dans des organes cibles des hormones stéroïdes , essentiellement les stéroïdes sexuels (oestrogènes et androgènes) .Le caractère hormonosensible d'une tumeur maligne dépend de la présence au niveau de ses cellules de récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître spécifiquement et de lier de manière réversible une hormone stéroïde ou des anti-hormones .Ceci souligne l'intérêt des récepteurs hormonaux pour tester l'hormonosensibilité de la tumeur et surtout comme facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie .Ce dosage est actuellement facile pour le cancer du sein pour les récepteurs à l'oestrogène (RE) et à la progestérone (RP).

II – RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES : STRUCTURE ET MECANISME D’ACTION (objectif 2)

Il s’agit de récepteurs de nature protéique intracellulaires ayant la propriété de reconnaître spécifiquement et de lier de manière réversible une hormone stéroïde ainsi que des composés apparentés ou des anti-hormones.

Le mécanisme d’action est le suivant :

- pénétration de l’hormone dans la cellule cible et liaison spécifique par son récepteur
- le complexe hormone-récepteur subit une activation
- le complexe hormone-récepteur activé va interagir avec l’ADN au niveau du noyau .Cette étape nucléaire conduit à la synthèse d’ARN messagers codant pour la synthèse de protéines spécifiques qui constituent la réponse physiologique finale au message hormonal

III – HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN

III – 1- Principes :(objectif 3)

Les oestrogènes par l’intermédiaire de leurs récepteurs sont capables de stimuler la croissance des cellules tumorales du cancer du sein .La sécrétion d’oestrogènes provient essentiellement des ovaires qui est elle-même sous la commande de l’axe hypothalamo-hypophysaire par l’intermédiaire de la FSH-LH et de la LH-RH .Une faible proportion provient de la sécrétion surrénalienne en androgènes et qui subissent sous l’action d’une enzyme :l’aromatase , une transformation en oestrogènes .L’hormonothérapie aura comme but de supprimer la sécrétion d’oestrogènes ou de s’opposer à son effet.

III- 2 – Moyens, indications et effets secondaires : (objectif 4)

III-2 -1 – hormonothérapie suppressive : castration :

Chez la femme, la suppression ovarienne est effectuée soit par **chirurgie** (ovariectomie bilatérale) soit par **irradiation des deux ovaires** soit par castration chimique ou médicale par l’administration **d’analogues de la LH-RH** qui annulent la sécrétion hypothalamique de la LH-RH naturelle et aboutit à une

freination de sécrétion de gonadotrophines (FSH-LH) dont la conséquence est une diminution importante des sécrétions ovariennes d'oestrogènes .(exemple d'analogues de la LH-RH : zoladex).La castration chimique a l'avantage d'être mieux supportée psychologiquement puisqu'elle est réversible à l'arrêt du traitement .

La castration est indiquée chez les femmes pré ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs en situation adjuvante ou métastatique.Elle donne surtout comme effets indésirables , des bouffées de chaleurs .

III-2 -2 – hormonothérapie additive :

→ anti –oestrogènes : tamoxifène

Se sont des composés non stéroïdiens qui agissent par saturation des RE par une compétition avec les oestrogènes .

Ils sont indiqués chez les femmes pré et post ménopausées ayant des RH positifs en situation adjuvant ou métastatique.

Effets secondaires : nausées –vomissements –bouffées vasomotrices – rarement des phlébites – à long terme peuvent donner des cancers de l'endomètre

→ anti-aromatases : empêchent la transformation de l'androgène en œstradiol en inhibant l'aromatase

exp : letrozole (femara) et anastrozole (arimidex) :

Effets secondaires : arthralgies, ostéoporose

Les anti-aromatases sont indiquées dans le cancer du sein métastatique ou en traitement adjuvant chez les femmes ménopausées en

I- HORMONOTHERAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

IV -1-Principes : (objectif 5)

La sécrétion d'androgènes (testostérone) participe dans la genèse du cancer de la prostate et l'hormonothérapie aura pour but de supprimer la sécrétion d'androgènes ou de s'opposer à leur effet. La sécrétion d'androgènes provient dans plus que 90% des sécrétions testiculaires qui sont sous la commande de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de la FSH-LH et la LH-RH.

Une faible proportion provient des sécrétions surrénaliennes .

IV-2-Moyens , indications et effets secondaires : (objectif 6)

IV-2-1-hormonothérapie suppressive :

La castration chirurgicale est effectuée soit par pulpectomie : incision des bourses en enlevant la pulpe du testicule laissant en place l'albuginée soit par l'administration d'analogues de la LH-RH .

Indiquée dans les formes métastatiques ou localement avancées.

IV-2-2-hormonothérapie additive :

→ anti-androgènes : se sont des substances qui s'opposent à l'effet des androgènes au niveau des organes cibles

* **stéroïdiens** : acétate de cyprotérone :androcur : il agit principalement par une compétition en prenant la place de la testostérone au niveau des récepteurs cytosoliques .Il a également une action progestative par effet de feed –back négatif .

* **non stéroïdiens** :-flutamide :eulexine

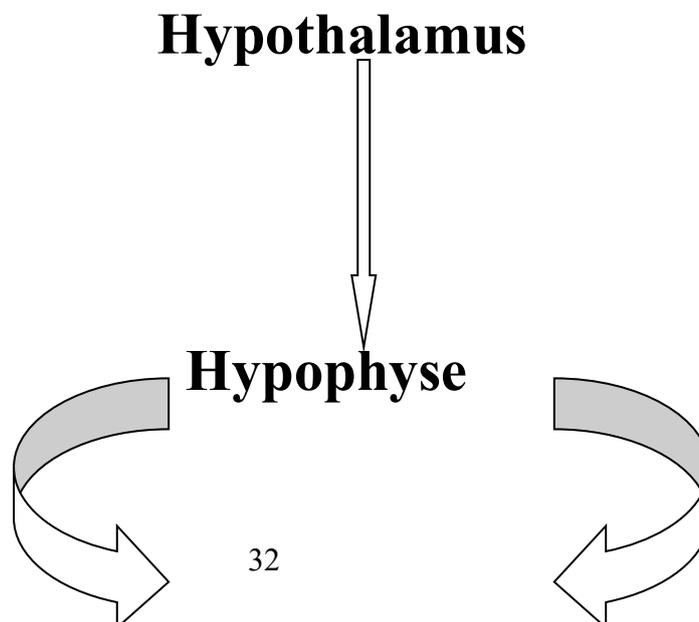
-bicalutamide : casodex

Se sont des anti-androgènes purs.

Effets secondaires : cytolyse hépatique –gynécomastie –bouffées de chaleur

Sont indiqués dans les formes métastatiques ou localement avancées

Annexes



**FSH LH +
ACTH**

+

Ovaires

surrénales



Œstrogènes

Androgènes



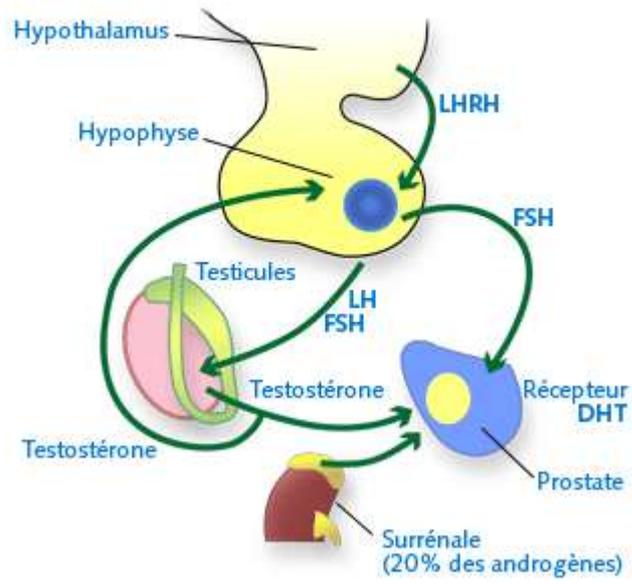
Transformation

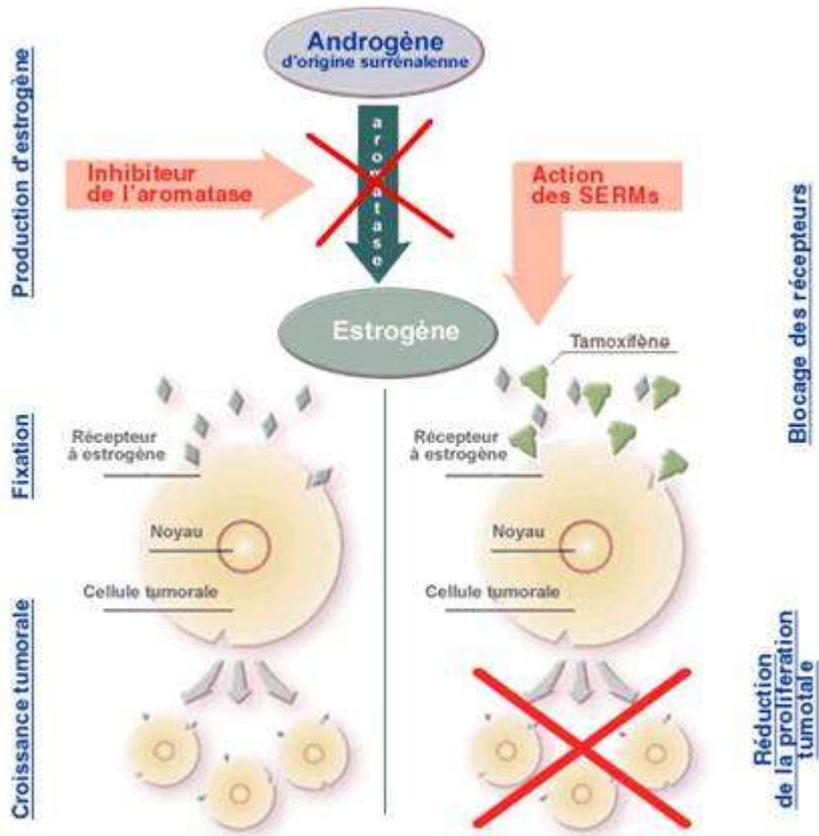
par

l'aromatase

Sécrétion des œstrogènes

Régulation hormonale de la prostate





Principes de l'hormonothérapie dans le cancer du sein

PREVENTION PRIMAIRE DES CANCERS

(Pr Jihène Feki)

I-Définitions

La prévention des cancers regroupe l'ensemble des mesures qui permettent de prévenir l'apparition d'une tumeur maligne ou le développement d'une tumeur localisée asymptomatique.

On distingue ainsi trois types de prévention :

1. La **prévention primaire**, qui a pour objectif l'éradication des causes des cancers ;
2. La **prévention secondaire**, dont l'enjeu est le dépistage et le traitement des états précancéreux.

II-Épidémiologie et facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs prédisposant au cancer qui probablement agissent en synergie dits facteurs *cancérogènes*.

Les facteurs de risque du cancer peuvent être endogènes (provenant de l'organisme) et/ou exogènes (extérieurs à l'organisme).

II-1-Risques endogènes (*risque génétique*).

Dans certains cas, l'apparition d'un cancer a une composante héréditaire. C'est le cas de quelques-uns comme certains cancers du sein. Certains cancers induits par certains comportements transmis de génération en génération (consommation d'alcool ou de tabac) peuvent être confondus avec un risque génétique vrai, et inversement certains gènes prédisposant au cancer pourraient n'être activés que dans certaines circonstances (obésité, alcoolisme..).

II-2-Risques exogènes (*facteurs non-génétiques ou « environnementaux »*)

Les facteurs exogènes de risque dépassent le seul champ de l'environnement, puisque recouvrant aussi, par exemple, les bactéries et virus inducteurs de cancers. Ils sont pour partie induits à l'environnement et pour partie aux comportements à risque qui augmentent l'exposition de l'individu à ces facteurs. Les facteurs comportementaux concernent des attitudes, conscientes ou non, d'exposition à des risques cancérogènes. A l'échelle mondiale, il s'agit avant tout de la consommation de tabac et d'alcool.

On distingue notamment (liste non limitative):

❖ **Le tabac**

Le [tabac](#) est un facteur de risque majeur pour différents cancers (voies respiratoires, ORL, [vessie](#)).

❖ **La consommation d'alcool** (même à dose modérée)

Les cancers les plus favorisés par l'alcool sont :

- le [cancer du foie](#) et le [cancer du pancréas](#) ;
- les cancers des voies aérodigestives supérieures : [cancer de la bouche](#) ([langue](#), cavum, lèvres), [cancer de l'œsophage](#), cancer de l'estomac ;
- le [cancer du sein](#) ; une femme augmente son risque de cancer du sein de 10% par 10 g d'alcool par jour (un verre).

❖ **Les radiations**

Les radiations, dont les UV du [soleil](#), sont cancérigènes. Il est donc important d'utiliser correctement les [crèmes solaires](#) lors d'une exposition prolongée au soleil car cela augmente considérablement le risque de cancers de la [peau](#) à cause des [ultraviolets](#).

❖ **Rayonnements ionisants**

D'autres [rayonnements ionisants](#) ([rayons X](#) et [gamma](#) en particulier), peuvent induire des cancers dans la plupart des organes. Les [radiographies](#) fréquentes augmentent le risque de cancer du sein et, peut-être, d'autres cancers, a conclu une étude récente de l'[Institut national de la santé et de la recherche médicale](#) (Inserm).

❖ **Des virus, des bactéries**

[Virus](#) et bactéries font partie des facteurs exogènes du cancer. Certains cancers peuvent être provoqués par des [virus](#), tels le cancer du col de l'utérus provoqué par le HPV.

❖ **L'obésité**

L'obésité jouerait un rôle dans près de 4 % des cancers, et pour beaucoup des *cancers hormonaux-dépendants* (du sein et de l'utérus et semble-t-il colorectal, de la vésicule biliaire, de la prostate, du pancréas et des reins ; à cause d'une production [oestrogénique](#) anormale et accrue dans les tissus gras). C'est un facteur de risque en

forte augmentation, lui même éventuellement induit par des *perturbateurs endocriniens* également facteurs de risque.

- On a récemment estimé aux États-Unis qu'un indice de masse corporelle de 30 à 35 (seuil de l'obésité) augmente d'un tiers le risque de mourir du cancer.
- Une étude américaine récente a conclu que 9 % des cas de cancer colorectal, 17 % des cas de cancer du sein, 21 % des cas de cancer de la vésicule biliaire, 24 % des cas de cancer du rein, 28 % des cas de cancer du pancréas, 35 % des cas de cancer de l'œsophage et une écrasante majorité de 49 % des cas de cancer de l'endomètre avaient l'obésité comme cause probable .
- Le message de la campagne mondiale 2009 contre le cancer de l'UICC était qu'environ un cancer sur trois parmi les cancers les plus communs pourrait être évité par un poids normal, entretenu par une alimentation saine et équilibrée et une activité physique suffisante.

❖ Certains perturbateurs endocriniens

Des substances proches des hormones naturelles sont fortement soupçonnées d'initier des cancers dits "hormonaux-dépendants" (ex. : cancer du sein) ; la perturbation peut se produire *in utero* et donner par exemple des cancers du testicule, ou d'autres types de cancers susceptibles d'être induits par des molécules telles que le distilbène.

❖ L'alimentation

L'[alimentation](#) joue un rôle dans la survenue de cancers. Selon le Fond Mondial de Recherche contre le Cancer, 30 à 40 % des cancers seraient imputables à l'alimentation. La consommation régulière de fruits et [légumes](#) diminuerait le risque de survenue d'un cancer.

❖ La pollution

Le rôle exact des [polluants](#) dans la genèse des cancers reste difficile à évaluer. Les cancérologues accusent notamment la pollution chimique ([pesticides](#) , etc.) d'être responsable d'une grande majorité de cancer . Relèvent également de la pollution les cancers provoqués par le contact, en milieu professionnel, avec des produits cancérogènes, notamment : [amiante](#), [benzène](#), [arsenic](#), formaldéhyde, [gaz moutarde](#), [iode 131](#), [radon](#), etc. (Rôle de l'[amiante](#) par exemple dans le [mésothéliome](#)).

La majorité des cancers ont une étiologie multi-factorielle et les études épidémiologiques permettent d'estimer avec une relative bonne précision la fraction d'incidence évitable. Pour de nombreuses localisations cancéreuses, la fraction d'incidence évitable dépasse 50 %, et dans certains cas 75 %.

Des estimations de la proportion des cancers que l'on pourrait éviter ont été faites par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

Tableau I: Réduction théorique attendue de certaines actions de prévention

Cancer	Mesure de prévention	Potentiel de réduction de l'incidence (en %)
Bouche et pharynx	• suppression tabac et réduction alcool	60-80
Œsophage	• suppression tabac et réduction alcool • amélioration nutrition (micronutriments)	75 ?
Estomac	• forte consommation de fruits et légumes frais	< 50
Côlon/rectum	• diminution de la consommation de graisses et protéines animales • forte consommation de fruits et légumes	< 35
Foie	• réduction alcool	15
Pancréas	• suppression tabac	30
Larynx	• suppression tabac	85
Poumon	• suppression tabac	80-90
Vessie	• suppression tabac	30-70
Rein	• suppression tabac	30-40

III-Prévention

La prévention du cancer se fonde sur :

- l'évitement ou la diminution de l'exposition aux [cancérogènes](#) de l'environnement et industriels : principalement, la lutte contre le [tabagisme](#), la consommation excessive d'alcool et de graisses animales, l'exposition excessive au soleil, les normes de construction ([désamiantage](#)), manutention de produits dangereux dans le cadre professionnel ;
- le rôle protecteur de certains éléments : fibres, vitamines et autres [antioxydants](#) (céréales, légumes verts, fruits), ainsi que le thé vert (plus que le noir) ou le chocolat et

plus précisément les aliments contenant de la [catéchine](#). Consommer une gousse d'[ail](#) par jour réduit de moitié le risque de cancer de l'estomac, du colon et du rectum.

III-1-Prévention primaire du cancer du colon

La majorité des cancers du côlon et du rectum pourraient être évités par un mode de vie approprié.

La comparaison de l'incidence du cancer colorectal dans différentes régions du monde suggère que la sédentarité, l'excès de calories ingérées et peut-être aussi un régime trop riche en [viande rouge](#) et en [charcuteries](#), pourraient augmenter le risque de cancer. Inversement, l'[activité physique](#) et un régime riche en [fruits](#) et [légumes](#), ferait baisser le risque de cancer, probablement parce que les végétaux contiennent des micronutriments protecteurs. En changeant son style de vie, on pourrait donc diminuer le risque de cancer de 60 à 80 %. Par ailleurs, une alimentation favorisant les fruits et légumes, les poissons et les volailles, pourrait diminuer le risque de récurrence et la mortalité du cancer.

III-2-Prévention primaire du cancer du col

La vaccination anti-HPV

Le cancer du col de l'utérus survient suite à l'infection par les virus HPV (sexuellement transmissible), dans la plupart des cas ce virus disparaît, mais dans certains cas il persiste et peut engendrer des lésions précancéreuses au niveau du col appelée dysplasie, ces lésions si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées elles peuvent évoluer au bout de quelques années vers un cancer.

Pour ce qui est de la prévention on dispose de nos jours du vaccin du cancer du col qui est dirigé contre les types d'HPV les plus cancérigènes (type 16 et 18) et qui sont incriminés dans 70% des cancers du col.

Il existe 2 types de vaccin, un premier tétravalent (Gardasil* dirigé contre les types 6, 11,16 et 18 du virus HPV) protégeant à la fois contre 70% des cancers ainsi que des verrues génitales et un deuxième bivalent (Cervarix* dirigé uniquement contre les types 16 et 18).

En Tunisie le vaccin bivalent est de nos jours disponible sous prescription médicale. La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles de 14 ans avant l'exposition au risque de l'infection HPV, en rattrapage chez les jeunes filles

et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

La vaccination est efficace dans la prévention d'environ 70% des cancers du col de l'utérus, dus aux HPV 16 et 18. Elle ne protège pas contre les autres types de HPV responsables de 30% des cancers du col de l'utérus. Ainsi, le frottis de dépistage à partir de 25 ans est indispensable et complémentaire à la vaccination.

Par ailleurs, on ne sait pas dire aujourd'hui pendant combien d'années le vaccin assure une protection.

En pratique :

De nos jours nous disposons de deux moyens pour prévenir le cancer du col de l'utérus :

Les vaccins qui préviennent l'infection par certains papillomavirus.

Le dépistage par frottis cervical, qui permet de rechercher des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Si le vaccin ne doit être proposé qu'aux jeunes filles n'ayant pas été exposées à l'infection par les papillomavirus, toutes les femmes, qu'elles aient été vaccinées ou non, doivent avoir régulièrement des frottis entre 25 et 65 ans.

Une meilleure couverture du dépistage pourrait permettre de diminuer encore l'incidence du cancer du col.

III-3-Prévention primaire du cancer du poumon

Dans le monde développé, près de 90 % des décès dus au cancer du poumon sont dus au tabagisme, ce qui en fait - et de loin - la 1^{re} cause de cancer du poumon.

- Parmi les hommes fumeurs, le risque, cumulé le long de toute la vie, de développer un cancer du poumon est 17,2 % ; pour les femmes il est de 11,6 %. Ce risque est significativement plus bas chez les non-fumeurs : 1,3 % chez les hommes et 1,4 % chez les femmes.

- La [fumée](#) de [tabac](#) contient plus de 60 [cancérogènes](#) connus, comprenant les [radioisotopes](#) de la [chaîne de désintégration](#) du [radon](#), des [nitrosamines](#), du [polonium](#) et du [benzopyrène](#), entre autres.
- Plus on a fumé longtemps et beaucoup, plus le risque de cancer du poumon augmente. Arrêter de fumer diminue le risque, à mesure que les dommages apportés au tissu des poumons sont réparés, et que les particules contaminantes sont progressivement éliminées.
- Arrêter de fumer au stade précoce d'un cancer du poumon double les chances de survie à 5 ans du patient ;
- Un [fumeur passif](#) (quelqu'un vivant ou travaillant avec un ou des fumeur(s)) a un risque augmenté de cancer du poumon. Des études faites–ont démontré de façon cohérente un accroissement significatif du [risque relatif](#) parmi les individus exposés passivement à la fumée.

[Législation sur le tabac.](#)

L'élimination du tabagisme est un but primordial dans la prévention du cancer du poumon, dont il demeure l'origine à 90 %, et [l'arrêt du tabac](#) est un instrument préventif majeur dans ce processus.

L'[Organisation mondiale de la santé](#) (OMS) a demandé aux gouvernements d'instituer une interdiction totale sur la publicité pour le tabac, pour éviter aux jeunes de commencer à fumer. Elle a estimé que ce genre d'interdiction a réduit la consommation de 16 % là où il a été institué.

Tous les cas de cancer du poumon ne sont pas dus à la fumée de tabac, mais le rôle du [tabagisme passif](#) est de plus en plus reconnu comme un facteur de risque pour le cancer du poumon – ce qui donne lieu à des politiques interventionnistes pour diminuer l'exposition indésirable des non-fumeurs à la fumée d'autrui.

L'exposition au radon est la deuxième cause de cancer du poumon, après le tabac.

Le [radon](#) est un [gaz](#) incolore et inodore, engendré par la radioactivité du radium, qui provient lui-même de celle de l'[uranium](#), que l'on trouve dans la [croûte terrestre](#). Le radon est lui-même à son tour [radioactif](#), et ses produits de désintégration se désintègrent à leur tour, dans une [chaîne](#) se terminant par l'[isotope](#) 206, non radioactif, du [plomb](#). Chacune de ces désintégrations s'accompagne de l'émission de

[rayonnements ionisants](#), qui sont capables de briser les molécules de matière sur leur passage, et en particulier les molécules de l'[ADN](#) formant les [gènes](#), ce qui cause des [mutations](#) qui peuvent provoquer le cancer.

Il y a une [synergie](#) entre le tabagisme et l'amiante pour la survenue du cancer du poumon. L'amiante peut aussi provoquer le cancer de la [plèvre](#), appelé [mésothéliome](#).

III-4-Prévention primaire du cancer du sein

III-4-1-Principaux éléments de risque non modifiables

Ces éléments de risque permettent aux médecins de déterminer quelles personnes pourraient bénéficier le plus du dépistage et des mesures préventives.

- Sexe féminin. Moins de 1 % des cas de cancer du sein touchent des hommes, et ceux-ci ont en général plus de 60 ans.
- Âge. La maladie touche très rarement les femmes de moins de 30 ans. Environ 85 % des cas surviennent à 50 ans ou plus.
- Antécédents familiaux. De 5 % à 10 % des cancers du sein seraient causés par une anomalie transmise par l'hérédité. Les principaux gènes de prédisposition au cancer du sein (et de l'ovaire) sont nommés BRCA1 et BRCA2.
- Antécédent personnel. Le fait d'avoir déjà eu un cancer à un sein accroît le risque qu'un second cancer se forme.

Avoir une lésion à risque au sein (diagnostiquée lors d'une biopsie). Les femmes qui ont une **lésion** à risque, comme une hyperplasie épithéliale intracanalairé atypique ou un carcinome lobulaire in situ, sont plus susceptibles d'être atteintes d'un cancer du sein un jour.

1ère Grossesse tardive ou nulliparité et absence d'allaitement au sein. L'âge croissant des 1ères grossesses est un facteur de risque reconnu (RR1.5-2) qui peut en partie expliquer l'augmentation d'incidence des cancers du sein de ces 30 dernières années et la plus faible incidence observée dans les pays en voie de développement. Comparées aux nullipares, les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme, ont en moyenne une réduction de risque de cancer du sein de 25 %. La protection augmenterait avec le nombre de grossesses à terme et surtout plus l'âge de la 1ère grossesse est précoce plus la protection est grande (RR de 0.75 à 0.25). Par contre un premier enfant après 30 ans

entraîne un risque supérieur à celui des nullipares et le double, après 35 ans. C'est l'âge de la mère au premier enfant qui paraît être le facteur principal.

L'allaitement au sein protège non seulement l'enfant mais également la mère du risque de cancer du sein. Cet effet protecteur augmente avec la durée de l'allaitement (environ 5% de diminution du risque par mois d'allaitement par rapport aux femmes qui n'allaitent pas). Cette protection s'explique à la fois par la diminution du nombre de cycles ovariens et par l'élimination de cellules souches mutées durant et à la fin de la période de lactation.

- Exposition accrue aux oestrogènes naturels. La puberté précoce et ménopause tardive augmente le risque. Pour chaque deux ans de retard à la puberté, le risque de cancer du sein diminuerait de 10 %. Il semble augmenter de 3 % par année de retard à la ménopause, l'importance de cet effet est similaire que la ménopause soit naturelle ou artificielle
- Traitements de radiothérapie. L'irradiation du thorax accidentelle ou médicale à dose cumulée supérieure à quelques centaines de milligray peut avoir un effet mutagène. L'irradiation thoracique avant l'âge de 30 ans (et surtout avant 20 ans) rend ces femmes à très haut risque de cancer du sein du même ordre qu'une femme mutée BRCA1. Ce facteur de risque avéré (RR de 2 à 6) est lié à la dose reçue et l'âge d'irradiation.

III-4-2-Principaux éléments de risque modifiables

- L'alimentation et la sédentarité. La quantité totale de calories consommées, et l'obésité après 30 ans, sont des facteurs de risque établis (RR \gg 2) pour les cancers post ménopausiques. Le surplus de poids ou l'obésité après la ménopause. Un gain de poids de 20 kg ou plus double le risque de cancer du sein. Ainsi, sur 1 000 femmes en surpoids, il y aura 45 cas de plus de cancer du sein. La consommation importante de fruits et légumes pourrait diminuer le risque (R \gg R 0,6) possiblement par un effet anti oxydant ?
- La sédentarité. Un exercice physique modéré régulier (1/2 heure de marche par jour environ) diminuerait également le risque (RR \sim 0.70).
- La consommation d'alcool. Une consommation élevée (supérieure à 20g/jour ou 2 verres de vin) augmente le risque (RR \gg 1,5-2) en particulier en abaissant

l'inactivation métabolique des oestrogènes par le foie. Le sein, avec le foie, serait une des cibles privilégiées de l'effet co-carcinogène de l'alcool.

- La prise d'une hormonothérapie substitutive à la ménopause. Les nombreuses études sur les THS de la ménopause vont dans le même sens. Elles ont été obtenues par le suivi de grandes cohortes et les essais contrôlés. L'importance du risque relatif avec l'association estro-progestatif varie selon les études entre 1.3 et 2. Le risque disparaît à l'arrêt du traitement.

III-4-3-Mesures préventives de base du cancer du sein

Toutes les femmes devraient éviter les risques assez facilement évitables (tels que alcool, obésité post ménopausique, sédentarité, hormones exogènes non contrôlées...) en suivant les conseils d'hygiène de vie qui protègeraient également des risques cardiovasculaires et du diabète. Elles devraient également être informées des bénéfices apportés par l'allaitement au sein et une 1^{ère} grossesse précoce.

Les bonnes habitudes de vie (exercice physique, saine alimentation comprenant suffisamment de légumes et de fruits, arrêt du tabagisme, consommation d'alcool modérée, etc.) et le maintien d'un poids santé contribuent à réduire le risque de plusieurs types de cancers, incluant le cancer du sein.

Enfin la protection apportée par l'allaitement au sein s'explique partiellement par l'aménorrhée associée et la diminution du nombre de cycles ovariens.

Bien entendu, la lutte contre le cancer ne requiert pas seulement des actions individuelles, mais aussi des actions collectives : réduire la présence de produits chimiques dans les produits ménagers, réduire l'emploi de pesticides chimiques, aménager les villes afin de favoriser l'activité physique, etc.

IV-Les recommandations pour la prévention du cancer :

D'après le fond mondial de recherche contre le cancer (FMRC) voici en bref les recommandations pour la prévention du cancer :

1. Soyez aussi mince que possible tout en évitant l'insuffisance pondérale
2. Pratiquez une activité physique au moins trente minutes par jour
3. Évitez les boissons sucrées. Limitez la consommation d'aliments à forte densité calorique (en particulier les produits à teneur en sucres ajoutés, ou faibles en fibres, ou riches en matières grasses)

4. Augmentez et variez la consommation de légumes, fruits, céréales complètes et légumes secs
5. Limitez la consommation de viande rouge (comme le bœuf, ou l'agneau) et évitez la charcuterie
6. Limitez la consommation d'aliments salés et de produits contenant du sel ajouté (sodium)
7. Ne prenez pas de compléments alimentaires pour vous protéger du cancer
8. De préférence, les mères devraient exclusivement allaiter les six premiers mois puis introduire d'autres liquides et aliments
9. Après le traitement, les personnes diagnostiquées d'un cancer devraient suivre l'ensemble des recommandations pour la prévention du cancer

V- Conclusion

Il est donc évident que la lutte contre le tabagisme doit représenter la priorité de toute prévention, d'autant plus que ce facteur de risque a un rôle étiologique pour de nombreuses autres pathologies (infarctus du myocarde, bronchite chronique, etc.). L'alcool, bien que ses effets soient quantitativement inférieurs à ceux du tabac, occupe également une place importante, d'autant plus que pour de nombreuses localisations cancéreuses (bouche, pharynx, œsophage) ses effets sont multiplicatifs avec le tabac.

Le rôle de l'alimentation dans la survenue des cancers est bien établi, mais mal connu. Une alimentation riche en fruits et légumes frais ainsi qu'une diminution de la consommation de graisses animales pourraient avoir un impact tout à fait considérable dans le sens d'une diminution de la fréquence des cancers.

ONCOGENESE ET PREDISPOSITION GENETIQUE AUX CANCERS

Pr Jihene Feki

Objectifs :

- 1- Citer les propriétés de la cellule cancéreuse, en comparant ces propriétés à celles d'une cellule normale
- 2- Décrire les bases de la cancérogenèse
- 3- Décrire le rôle et l'importance de l'instabilité génétique dans le processus tumoral.
- 4- Décrire le caractère multi-étapes de la progression tumorale
- 5- Définir les gènes impliqués dans la cancérogenèse
- 6- Etablir un diagnostic clinique d'un cancer héréditaire
- 7- Connaître les formes héréditaires de certains types de cancers

I- Généralités :

Le terme général de «cancer» s'applique à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes.

II- Définition de l'oncogenèse :

Prolifération anarchique d'un clone cellulaire liée à une modification génétique de la cellule ayant pour conséquence une perte de contrôle de la division cellulaire (cancérogenèse), aboutissant à une immortalisation du clone et s'accompagnant d'un pouvoir d'invasion locale (tumorogénèse) et de dissémination à distance (métastases)

Sur le plan évolutif, le développement des tumeurs s'observe chez les eucaryotes multicellulaires complexes, c'est-à-dire chez les eucaryotes multicellulaires ayant des tissus renouvelables (capables de proliférer) à l'âge adulte.

III- Propriétés de la cellule tumorale

On connaît plus de 100 types différents de cancers, touchant différents organes et tissus. L'observation de ces tumeurs, suggèrent que les cellules cancéreuses, quelle que soit leur origine, partagent des propriétés communes qui les différencient des cellules normales.

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 (Figure 1).

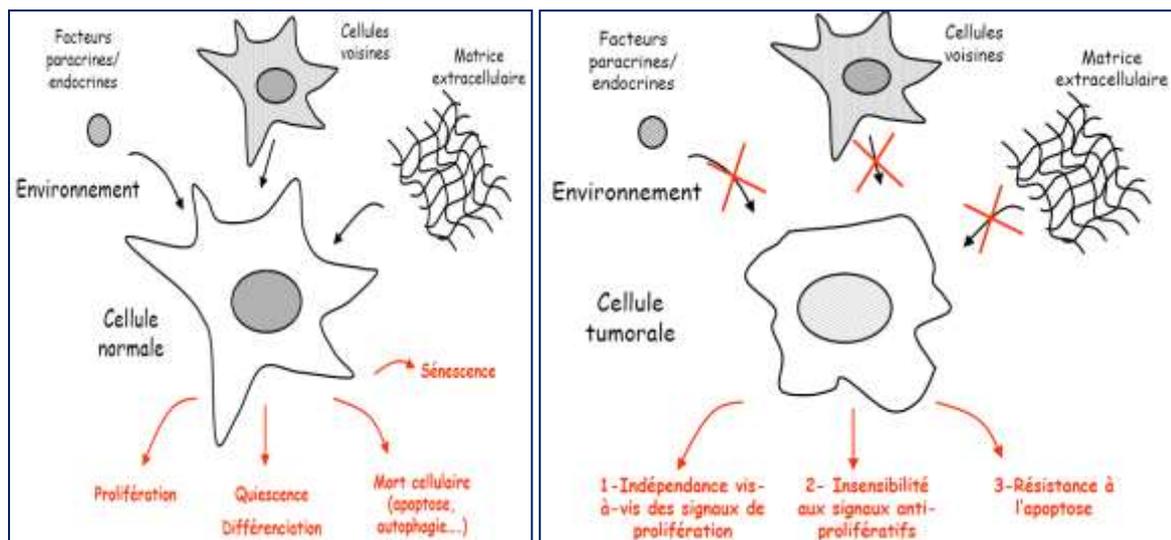


Figure 1

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

Toute cellule possède un programme intrinsèque de mort cellulaire dénommé "apoptose". 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.

Les cellules normales en culture sont caractérisées par le phénomène de la sénescence, c'est-à-dire qu'elles arrêtent de se diviser au bout d'un certain nombre de divisions. Une cellule continuant à proliférer au-delà de ce nombre de divisions, est caractérisée par l'accumulation d'anomalies chromosomiques induisant la mort cellulaire par apoptose. Une propriété caractéristique des cellules tumorales est l'immortalité (capacité à proliférer indéfiniment).

IV- Les bases de la cancérogenèse:

Les études montrant une relation entre agents mutagènes (induisant des mutations de l'ADN) et agents carcinogènes (induisant des tumeurs), la description de cancers héréditaires liés à un déficit des systèmes de réparation de l'ADN (tel que Xéoderma pigmentosum) avec accumulation d'anomalies de l'ADN, ainsi que de nombreux arguments expérimentaux ont abouti à la conclusion suivante: le cancer résulte d'une anomalie intrinsèque de la cellule, résultant d'altérations de son génome (ADN). Ces anomalies de l'ADN peuvent être d'origine génétique ou épigénétique et sont transmissibles aux cellules filles lors des divisions cellulaires. Elles surviennent dans 90% des cas dans les cellules somatique (altérations acquises). Dans 10% des cas, elles surviennent dans les cellules germinales donnant lieu à des prédispositions héréditaires aux cancers.

V- Caractère multi-étapes des cancers :

Les différentes cellules tumorales composant une tumeur sont issues d'un même clone cellulaire (monoclonalité).

Des arguments épidémiologiques et expérimentaux suggèrent qu'une seule altération de l'ADN ne suffit pas pour développer une tumeur. Ainsi, l'accumulation de plusieurs événements génétiques ou épigénétiques, rares et indépendants, est nécessaire à la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale.

Le développement d'une tumeur survient par étapes successives au cours desquelles une altération de l'ADN confère à la cellule un avantage sélectif en termes de prolifération, de survie ou d'invasion, qui lui permettra de déjouer les différents systèmes de contrôle et de surveillance anti-tumoraux. Cet avantage sélectif sera transmis au cours des divisions cellulaires aux cellules filles.

Cette accumulation successive d'altérations de l'ADN aboutit au sein de la tumeur à des cellules tumorales ayant des génotypes et donc des phénotypes différents (Figure 2)

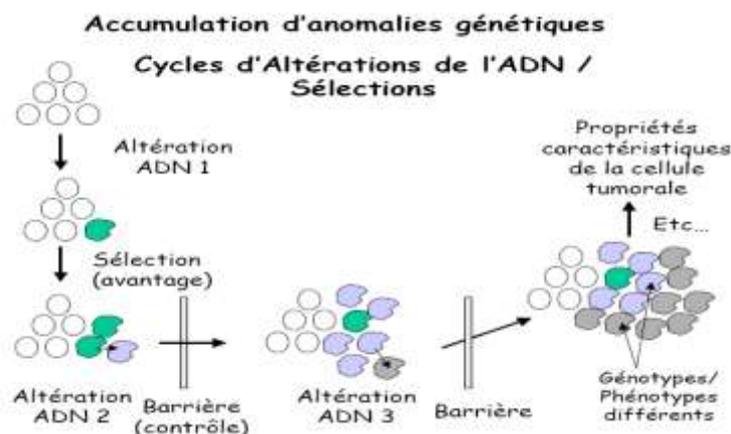


Figure 2

VI- Instabilité génétique et cancer :

Une cellule normale possède de nombreux systèmes de contrôle veillant à l'intégrité de son génome.

Ces systèmes vont détecter les anomalies de la molécule d'ADN, survenant sous l'effet de l'environnement ou de manière spontanée, puis les réparer. Si la cellule est engagée dans le cycle cellulaire, la détection de lésions de l'ADN va entraîner parallèlement un arrêt du cycle, puis la mort cellulaire par apoptose en cas de lésion génétique trop importante ou non réparable.

Comment peut-on alors expliquer l'accumulation d'altérations de l'ADN dans la cellule tumorale?

La cellule tumorale est caractérisée par une instabilité génétique qui se traduit par exemple par de nombreuses anomalies caryotypiques (chromosomiques). Cette instabilité est liée à une déficience des systèmes de surveillance et de réparation du génome, permettant à la cellule d'accumuler des altérations de son ADN et de continuer à proliférer malgré un ADN endommagé.

Ainsi, l'instabilité génétique est un mécanisme essentiel dans la genèse et l'évolution du processus tumoral, permettant l'accumulation d'altérations génétiques.

VII- Relations cancers et gènes :

La relation causale entre la survenue d'un cancer et l'existence d'altérations génétiques est désormais bien établie.

Dans l'immense majorité des cancers humains, ces altérations génétiques sont somatiques, c'est à dire uniquement présentes dans les cellules de la tumeur elle-même.

Dans 5 à 10% des cancers humains, une mutation est présente dans la lignée germinale (on parle de mutation constitutionnelle), qui va prédisposer le(s) sujet(s) porteur(s) de cette mutation à la survenue de cancer(s). Dans ces cas, la mutation est généralement transmise par les ascendants et elle peut être héritée par les descendants : on parle de « cancer héréditaire ». Cette mutation constitutionnelle semble constituer une première étape vers la transformation maligne semblant favoriser la survenue d'altérations génétiques somatiques spécifiques.

VIII- Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse et hérédité (Théorie de Knudson) :

Un cancer se développe après une succession de mutations. Il s'agit d'un phénomène multi-étapes résultant principalement de l'activation d'oncogènes (mutations dominantes acquises essentiellement) et/ou de l'inactivation d'un ou plusieurs gènes suppresseurs (mutations

récessives acquises et/ou germinales) impliqués dans les mécanismes de contrôle de la prolifération cellulaire.

Les formes héréditaires sont secondaires à une anomalie présente dans toutes les cellules de l'organisme et donc constitutionnelle. Puisque cette anomalie est présente dans les gamètes, cette altération est également dite germinale. Dans les formes sporadiques, les anomalies impliquées dans la cancérogenèse sont restreintes aux cellules tumorales : elles sont dites somatiques.

Les formes héréditaires résultent essentiellement de l'inactivation constitutionnelle de gènes suppresseurs mais elles sont parfois secondaires à une activation constitutionnelle de proto-oncogènes ou à une inactivation constitutionnelle des gènes de réparation de l'ADN.

❖ Cas des tumeurs sporadiques:

Tissu normal => mutation 1 => mutation 2 => mutation x => tissu cancéreux

❖ Cas de tumeurs héréditaires: individus ayant une mutation " d'avance "

❖ Altération génétique constitutionnelle héritée => mutation 2 => mutation x => tissu cancéreux (Figure3)

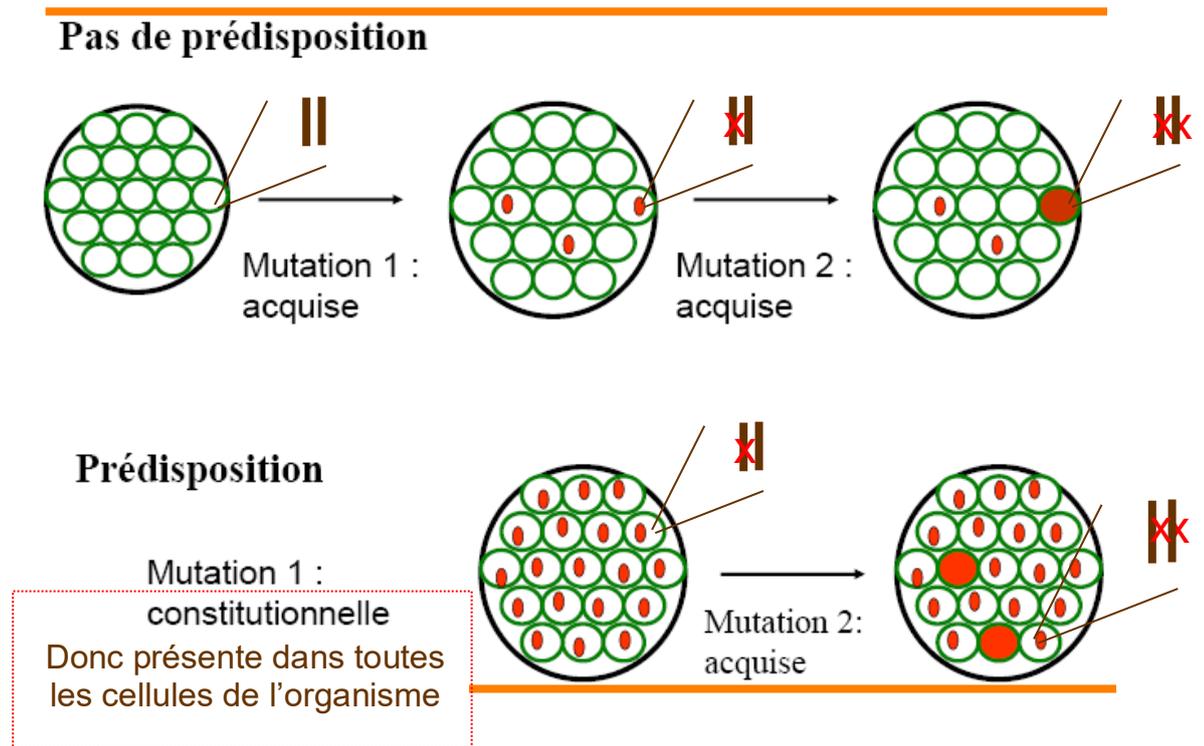


Figure 3

IX- Gènes concernés dans la carcinogénèse

Au moins cinq catégories de gènes sont impliquées. Ils interviennent dans le contrôle de la division, de la différenciation cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN.

IX-1- Proto-oncogènes et Oncogènes

Les **proto-oncogènes** sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire. Ils ont une action stimulatrice sur la division cellulaire (les «accélérateurs»). On a identifié actuellement plus de 100 proto-oncogènes. Ils sont susceptibles d'être activés en **oncogènes** lorsqu'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification) ou plus rarement constitutionnelles. Ils échappent alors à leur système de régulation. Ils deviennent hyperactifs.

Leur modification en oncogène est dominante car il suffit qu'un des deux [allèles](#) soit muté pour que leur action puisse s'exercer.

Ils codent pour quatre groupes d'oncoprotéines :

- facteurs de croissance (PDGF- β)
- récepteurs des facteurs de croissance (c.erbl - EGF- α)
- oncoprotéines cytosoliques
- oncoprotéines nucléaires

Pour que le cancer se développe, ces gènes doivent être activés.

Exemples d'oncogènes: gène RET (récepteur à activité tyrosine kinase) muté, Her2, Bcr-Abl, N-Myc...

Les oncogènes peuvent être impliqués dans toutes les étapes de la signalisation cellulaire (Figure 4) :

-Par surproduction de facteurs de croissance par la cellule tumorale (1) ex : surproduction du facteur de croissance IGF-II (Insulin-like Growth Factor-II) par les cellules tumorales corticosurréaliennes

-Par surproduction ou activation constitutive des récepteurs des facteurs de croissance (récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase) (2)

ex : oncogène RET; oncogène Her1 = Récepteur à l'EGF hyperactif; oncogène Her2

-Par activation constitutive des intermédiaires de la signalisation (3) ex : oncogènes Ras...

-Par surproduction ou activation de facteurs de transcription (4) :

ex : oncogène v-erbA = Récepteur des hormones thyroïdiennes

L'intervention de ces oncogènes a pour effets d'activer de manière permanente les étapes de la signalisation cellulaire et de rendre la cellule insensible aux signaux extérieurs régulant cette signalisation: la cellule devient alors capable de proliférer et de survivre de manière autonome, indépendamment de son environnement.

La connaissance du rôle des oncogènes dans la signalisation cellulaire a permis d'imaginer de nouvelles thérapies anti-cancéreuses adaptées ("thérapies ciblées").

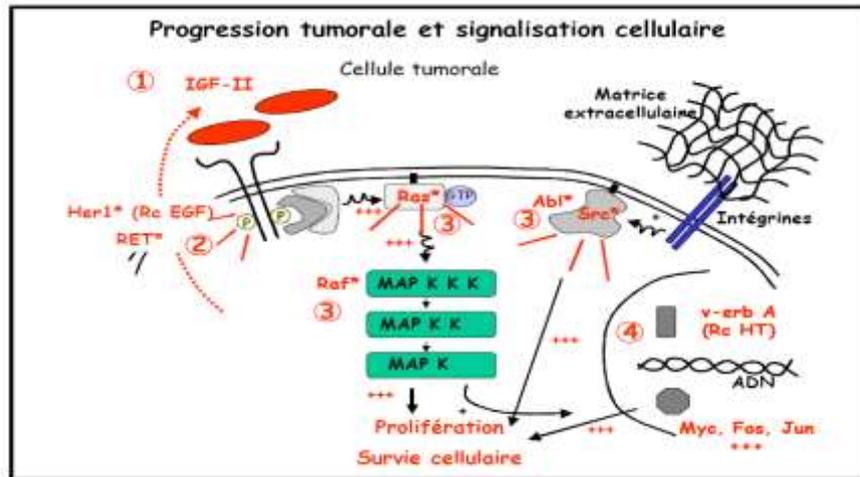


Figure 4

IX-2- Gènes suppresseur : anti-oncogènes

Ils sont moins nombreux, récessifs.

A l'état normal les gènes suppresseurs se comportent comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif au niveau cellulaire: c'est-à-dire que, pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés (par mutations ponctuelles, délétions ou une combinaison des deux)

Les principaux :

- pRb (impliqué dans le rétinoblastome)
- WT1
- p53 (elle bloque le cycle de division cellulaire), si elle est inactivée, la cellule se divise indéfiniment.

IX-3- Gènes du métabolisme des carcinogènes

Cela concerne les carcinogènes endogènes et exogènes.

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs. Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques.

Un exemple : tous les fumeurs ne sont pas égaux face au cancer du poumon. Certains possèdent des gènes spécifiques d'enzymes qui transforment les toxines. Ils ne développent pas de cancer. Exemple de protéine impliquée: cytochrome p 450.

IX-4- Gènes des systèmes de réparation de l'ADN

Il existe dans nos cellules, des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'ADN. Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher

l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire :

- xéoderma pigmentosum (gènes BRCA 1 et peut-être 2) : syndrome héréditaire récessif qui provoque des tumeurs de la peau chez les jeunes enfants atteints, en cas d'exposition au soleil.
- Maladie de FANCONI associant syndrome malformatif, aplasie médullaire constitutionnelle et cancers

IX-5- Le " patrimoine génétique "

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population intervient vraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans certains groupes ethniques. Dans ce cas on observerait une différence d'incidence entre la population native et le groupe migrant qui abandonne son mode de vie initial pour celui de la population d'accueil.

X- Diagnostic clinique d'un cancer héréditaire

Certains éléments permettent d'évoquer une forme héréditaire :

- ❖ Les sujets atteints sont apparentés au premier degré,
- ❖ Deux générations successives au minimum sont atteintes,
- ❖ Plusieurs tumeurs primitives sont développées chez un même individu,
- ❖ Existence d'un syndrome malformatif associé à un cancer,
- ❖ Précocité de survenue d'un cancer (d'autant plus que l'âge d'apparition de la maladie diminue d'une génération sur l'autre).
- ❖ Formes bilatérales ou multifocales.

Les formes héréditaires de cancer représentent 1 à 5 % des cancers.

XI- Cancers héréditaires: formes cliniques

XI-1- Le rétinoblastome

Le rétinoblastome est l'exemple le plus classique de prédisposition héréditaire au cancer même si ceci ne concerne pas plus de 40% des patients.

A côté des formes sporadiques (qui représentent 60% des cas), il existe des formes où la notion de prédisposition génétique est évoquée devant le caractère bilatéral ou multifocal de la tumeur et le jeune âge de survenue, en général avant un an, alors que l'âge moyen au diagnostic des formes unilatérales est de 2 ans.

Ce n'est que dans 10% des cas que l'on retrouve la notion d'autres cas dans la famille. Dans ce cas, la transmission se fait sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance élevée (90%).

L'anomalie génétique : mutation germinale portant sur un des deux allèles du gène Rb.

XI-2- Cancer médullaire de la thyroïde (tumeur à calcitonine)

- Tumeur rare: 3,5 à 10 % des cancers thyroïdiens (1 % des cancers).
- Dans 30 % des cas, le cancer est héréditaire, multifocal, bilatéral.
- La transmission est autosomique dominante à pénétrance variable.

Incidence pratique:

- test à la pentagastrine (calcitonine).
- Enquête familiale: tester les membres de la famille.

XI-3- Cancer du sein

XI-3-1- Aspects épidémiologique

- En Tunisie : 1er cancer de la femme et représente 30% de l'ensemble des cancers féminins. L'incidence standardisée est de l'ordre de 29/100000 femmes/an.
- Cinq à 10% des cancers du sein se développent dans un contexte de prédisposition génétique et se transmettent sur un mode autosomique dominant.
- On observe essentiellement deux présentations cliniques: il s'agit du " Syndrome du cancer du sein familial " et " Syndrome du cancer du sein et de l'ovaire ".
- Il existe une hétérogénéité génétique. Ainsi deux gènes principaux ont été caractérisés, BRCA1 (BRCA1) et BRCA2 qui prédisposent à la majorité des cancers du sein héréditaires.

XI-3-2- Aspects morphologiques, cliniques et histoire naturelle

Les tumeurs du sein héréditaires et les tumeurs sporadiques ne sont pas des maladies équivalentes. Ainsi, les cancers du sein familiaux liés à BRCA1, les plus fréquents, sont des tumeurs volontiers précoces, bilatérales, fortement prolifératives et indifférenciées. En outre ces cancers présentent fréquemment des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone négatifs (RH -).

XI-3-3- Spectre d'expression tumorale

- ❖ Dans les familles liées à BRCA1, le risque cumulé (à 70 ans) de développer un cancer est de 70 % pour le cancer du sein, et de 40 % pour le cancer de l'ovaire.

- ❖ Pour BRCA2, l'incidence des cancers du sein chez l'homme est plus élevée que pour BRCA1; en revanche les cancers de l'ovaire et les cancers du sein précoces de la femme sont plus rares. le risque cumulé (à 70 ans) de développer un cancer est de 50 % pour le cancer du sein, et de 20 % pour le cancer de l'ovaire.

XI-4- Cancers colo-rectaux

La probabilité d'être atteint d'un cancer colorectal au cours de la vie est de 5 %.

Les cancers colorectaux sont en majorité sporadiques.

Le principal facteur de risque est lié à la présence d'un antécédent familial de cancer colo-rectal.

Deux syndromes prédisposent fortement au risque de cancer colo-rectal :

- La polypose adénomateuse familiale (PAF)
- Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC)

Se sont des maladies à transmission autosomique dominante.

Le risque cumulé au cours de la vie de développer un cancer colorectal lorsqu'un sujet est porteur d'une altération de l'un de ces gènes est supérieur à 80 %.

XI-4-1- La polypose adénomateuse familiale (PAF)

Représente environ 1 % des cancers colo-rectaux

Diagnostic génétique

Mutation constitutionnelle du gène APC dans 90 % des PAF.

Diagnostic clinique chez le cas index

- polypose adénomateuse colique et rectale diffuse
- manifestations extra-coliques : adénomes duodénaux, tumeurs desmoïde...

Conseil génétique

Une analyse moléculaire est proposée aux sujets cliniquement atteints afin de caractériser la nature des anomalies génétiques associées à leur pathologie.

Dans les familles des sujets atteints, la stratégie de dépistage s'appuie sur le diagnostic génétique afin de restreindre la surveillance aux sujets porteurs de la mutation.

Recommandations internationales pour les apparentés au premier degré

Le pronostic est dominé par le risque de dégénérescence des polypes coliques.

- coloscopies annuelles à partir de la puberté.
- gastroscopies/3ans à partir de l'âge de 20 ans.

Il n'existe pas de traitement curatif médicamenteux à l'heure actuelle. Le traitement est essentiellement chirurgical (colectomie totale +/- conservation rectum et surveillance par rectoscopie en cas de conservation rectale).

XI-4-2- Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (SYNDROME HNPCC)

Représente environ 1 à 5 % des cancers colo-rectaux

Diagnostic génétique

Altérations des gènes MMR (*MisMatch Repair*), impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN.

Diagnostic clinique : 3 critères d'Amsterdam

La réunion des trois critères est nécessaire à l'établissement du diagnostic d'HNPCC sur une base clinique.

- Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont 1 uni aux 2 autres au premier degré
- Au moins 2 générations successives concernées,
- Au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.

→ **Syndrome HNPCC-site spécifique = Syndrome de Lynch I :**

Cancers colorectaux exclusivement +/- polypes adénomateux ou hyperplasiques

→ **Cancer Family Syndrome (CFS) = Sd de Lynch II :**

Cancer colon et/ou rectum, cancer endomètre ++, cancer voies urinaires excrétrices, estomac, voies biliaires, intestin grêle, ovaire.

Conseil génétique

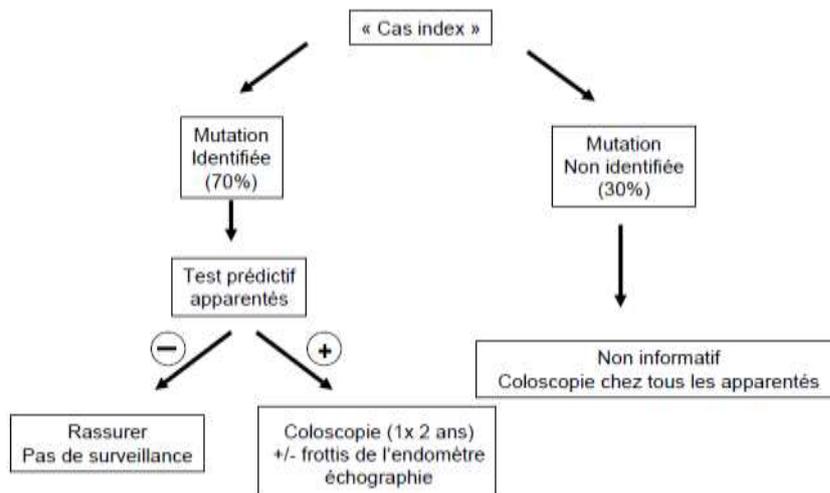
Une analyse moléculaire est proposée aux sujets cliniquement atteints afin de caractériser la nature des anomalies génétiques associées à leur pathologie.

Dans les familles des sujets atteints, la stratégie de dépistage s'appuie sur le diagnostic génétique afin de restreindre la surveillance aux sujets porteurs de la mutation.

Une mutation constitutionnelle de l'un des gènes MMR est observée dans 50 à 70 % des cas d'HNPCC répondant aux critères d'Amsterdam.

Recommandations internationales pour les apparentés au 1er degré

- ❖ coloscopies/2ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic familial le plus précoce,
- ❖ pas de limite d'âge de fin de surveillance,
- ❖ échographie endovaginale annuelle +/- frottis aspiratif après 30 ans.



XII- Indications de la consultation d'oncogénétique

D'une façon générale, les familles pour lesquelles est indiquée une consultation d'oncogénétique présentent un des tableaux cliniques suivants :

- ✚ Présence d'au moins trois cas de cancers (exemple : sein, côlon), chez des personnes apparentées entre elles au 1er ou au 2ème degré, dans la même branche parentale ;
- ✚ Présence de deux cas de cancers chez des personnes apparentées entre elles au 1er degré, associée à l'un au moins des critères suivants :
 - Survenue précoce d'un des cas de cancers, par rapport à l'âge habituel (par exemple : cancer du sein avant 40 ans ou cancer du côlon avant 50 ans)
 - Bilatéralité de l'atteinte (pour les organes pairs, le sein par exemple) ;
 - Multifocalité de l'atteinte ;
- ✚ Survenue de plusieurs cas de cancers chez la même personne (syndrome de tumeurs primitives multiples), en dehors d'un contexte iatrogène évident ;
- ✚ Cancer associé à une maladie prédisposante (polypose rectocolique familiale, maladie de Recklinghausen, etc.) ou à un syndrome dysmorphique.

XIII- Conclusion

Les chercheurs en oncogénétique possèdent déjà une longue liste de gènes dont les anomalies constituent des prédispositions à un cancer ou un autre, cancers rares, ou cancers fréquents comme ceux du sein et du côlon.

Cette connaissance ouvre la possibilité d'identifier les sujets à risque à partir de leur statut génétique et, à plus long terme, débouchera peut-être un jour sur un traitement préventif, capable d'inhiber le processus pathologique.

LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

PRINCIPES ET INDICATIONS

(Pr Inès Ayadi)

Objectifs :

- 1- Identifier les principales classes des médicaments anticancéreux
- 2- Décrire les principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux
- 3- Décrire les différentes toxicités de la chimiothérapie
- 4- Relier les effets secondaires aux principales classes
- 5- Préciser la place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des

cancers

I- INTRODUCTION ET DEFINITION:

Le traitement du cancer est une approche multidisciplinaire comportant un volet de traitement systémique (la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie), et un volet de traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie).

La chimiothérapie est le traitement des tumeurs malignes par des substances chimiques cytotoxiques qui interfèrent dans le métabolisme et la vie cellulaire entraînant une cytolyse. Plusieurs mécanismes d'action des agents cytotoxiques ont été décrits. Ils ciblent soit la synthèse du matériel génétique (ADN, ARN) soit les protéines impliquées dans la mitose. Ils ont donc des effets reliés à la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouve la cellule.

II - CLASSIFICATION ET PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION DES ANTICANCEREUX.

II-1- le cycle cellulaire :

Le rappel des différentes étapes du cycle cellulaire est un préalable indispensable à la compréhension des mécanismes d'action des anticancéreux. Le cycle cellulaire se compose de la succession des phases suivantes :

- la phase G1: au cours de cette phase s'effectue la synthèse des protéines et de l'ARN
- la phase S suit la phase G1. Elle se caractérise par la synthèse d'ADN en préparation à la réplication.
- la phase G2 permet la constitution de l'appareil mitotique. Pendant cette phase, la cellule synthétise des protéines et a donc besoin de transcrire son ADN en ARNm.
- la mitose ou phase M

II-2- Classification et principaux mécanismes d'action des anticancéreux.

II- 2-1-Classification en fonction de l'état cinétique

II-2-1-1- médicaments cycle dépendants :

Ils agissent uniquement sur les cellules en cycle quel qu'en soit la phase /les alkylants.

II-2-1-2- médicaments phase dépendants :

Les produits « phase dépendants » ne sont actifs que pendant une phase précise du cycle (exemple des poisons du fuseau mitotique qui sont actifs en phase M et les antimétabolites qui sont actifs en phase S).

II-2-2-Mécanismes d'action des agents anticancéreux :

La majorité des médicaments cytotoxiques a comme cible d'action l'ADN soit directement soit indirectement. Un petit nombre d'agents anticancéreux interagit au niveau de l'ARN ou de la synthèse protéique.

II-2-2-1- interaction directe avec l'ADN :

II-2-2-1-1-les alkylants :

Les agents alkylants aboutissent à la formation de liaisons covalentes irréversibles entre 2 bases des brins complémentaires d'ADN ou entre 2 bases d'un même brin d'ADN ou encore entre une base et des protéines nucléaires. Ces liaisons empêchent les fonctions de réplication et de transcription.

De nombreux produits font partie de cette famille.

- Le Cisplatine et ses dérivés, par son utilisation large (cancers : ovaire, testicule, poumon, ORL, et vessie), peut être considéré comme un chef de file.

-Les moutardes azotés notamment les oxazaphosphorines (Ifosfamide et Cyclophosphamide) sont d'utilisation large.

II-2-2-1-2- Les intercalants :

Les médicaments intercalants se placent dans les sillons de l'ADN et provoquent des changements de structure de celle-ci. Cette formation concoure au blocage de la transcription. C'est l'apanage des anthracyclines.

II-2-2-1-3- Les scindants :

Le principal médicament scindant est la Bléomycine. Elle se comporte comme des endonucléases, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN.

II-2-2-1-4- Les inhibiteurs de la topoisomérase:

Les topoisomérases sont des enzymes clés dans les processus de réplication. Elles permettent de couper les brins d'ADN pour les dérouler (ADN gyrases ou topoisomérases II) et d'induire des coupures bicaténares pour séparer les chromosomes avant la mitose (topoisomérases I). Ces deux types de topoisomérases sont ciblées par des anticancéreux. Les produits les plus utilisés sont l'Irinotécan (inhibiteur de la topoisomérase I) et l'Etoposide (inhibiteur de la topoisomérase II).

II-2-2-2-interaction indirecte avec l'ADN :

Elle est le fait des antimétabolites qui vont inhiber la synthèse de l'ADN. Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques ou pyrimidiniques, ou inhiber des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases. On distingue alors 3 grandes familles :

- Les analogues pyrimidiques tels que le 5fluouracile et la gemcitabine
- Les analogues puriques tels que le fludarabine
- Les antifolates : C'est le cas du méthotrexate

II-2-2-3- interaction avec la synthèse protéique

Les poisons du fuseau mitotique, appelés aussi agents « tubulo-affines », agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose. On dispose de deux familles de produits d'origine naturelle :

- les vinalcaloïdes
- Les taxanes

III- PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CANCERS.

La chimiothérapie peut être indiquée soit isolément soit en association avec la chirurgie ou la radiothérapie selon différentes modalités :

- chimiothérapie exclusive : utilisée essentiellement dans certains cas de leucémies et de lymphomes. Certains cancers solides sont chimio-curables tels que les MGT et les TGT.

- Chimiothérapie adjuvante : elle est administrée après un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). L'objectif d'un tel traitement est d'éradiquer les micrométastases et d'améliorer la survie.

- Chimiothérapie néo adjuvante ou chimiothérapie première : il s'agit d'une chimiothérapie donnée avant le traitement locorégional d'un cancer non métastatique. Elle peut avoir 4 buts :

- Eradiquer les micrométastases.
- Rendre plus facile et moins délabrant le geste local
- Préserver l'organe par une réduction de la masse tumorale permettant une chirurgie conservatrice.
- Tester la chimiosensibilité de la tumeur : facteur pronostique important dans les sarcomes d'ewing et l'ostéosarcome

- Chimiothérapie palliative: elle est indiquée en cas de maladie métastatique. Elle ne vise pas la guérison mais la régression tumorale, l'amélioration de la survie et de la qualité de vie.

- La chimioradiothérapie concomitante :

La chimiothérapie est dans ce cas administrée en association avec la radiothérapie. Elle a généralement un effet potentialisateur de cette radiothérapie. (CRT première dans les cancers du bas et moyen rectum avancés).

IV- LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOThERAPIE

La toxicité des médicaments anticancéreux peut se diviser en une toxicité aiguë et une toxicité chronique ou tardive.

IV-1- Les toxicités aiguës

La toxicité aiguë apparaît quelques heures à quelques jours après l'administration du produit. Les principales toxicités sont cotées à l'aide d'échelles et conditionnent l'attitude thérapeutique ultérieure.

IV-1-1- La toxicité hématologique:

Elle peut toucher toutes les lignées hématopoïétiques se manifestant sous la forme d'une leucopénie, d'une anémie ou d'une thrombopénie.

- la sévérité de la leucopénie dépend de son ampleur et de sa durée. Son risque principal est infectieux (50% pour des valeurs $< 0,5.10^9/L$), Ainsi, toute fièvre chez un patient en cours de chimiothérapie, il faut réaliser un hémogramme et éliminer une neutropénie fébrile qui est une urgence thérapeutique.

- La thrombopénie et l'anémie peuvent nécessiter des transfusions en fonction de leur sévérité.

IV-1-1-2-Toxicités digestives :

Les effets indésirables digestifs les plus fréquents sont les nausées et les vomissements.

IV-1-1-2-1- Nausées, vomissements :

Ils prennent leur origine dans le système nerveux central par stimulation du centre du vomissement. Cette activation nécessite la stimulation de récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃. Les médicaments faisant partie de la famille des « sétrons » sont des antagonistes de ces récepteurs utilisés dans la prévention de ces effets indésirables. Sinon, on a recours à des antagonistes dopaminergiques tels que le métoclopramide ou du récepteur NK1 (aprépitant).

IV-1-1-2-2-Autres : Diarrhée, constipation, cytolyse hépatique..

IV-1-1-3- Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères :

IV-1-1-3-1- La mucite est une inflammation localisée des muqueuses le plus souvent dans la bouche (stomatite) mais qui peut aussi être associée à des lésions plus diffuses du tube digestif, des muqueuses génitales ou oculaires.

IV-1-1-3-2- Autres : L'alopecie, toxicité unguéale, hyper ou hypo pigmentation

IV-1-1-4-La toxicité rénale et vésicale :

Certains drogues cytotoxiques peuvent en dehors de précautions particulières voire la prescription d'antidotes donner une cystite hémorragique ou une insuffisance rénale .

IV-1-1-5- Hypersensibilité et réactions allergiques:

Des réactions allergiques allant d'une simple rougeur à un vrai état de choc anaphylactique peuvent se voir d'où l'intérêt de prémédication par corticothérapie et antihistaminiques avant l'administration de certains produits.

IV-1-1-6- Complications neurologiques

Par atteinte des systèmes nerveux périphérique et autonome ou du système nerveux central.

IV-1-1-7-Complications cardiovasculaires :

Les accidents cardiaques aigus des chimiothérapies sont rares et souvent imprévisibles. Le 5-FU est rarement responsable d'une nécrose myocardique.

IV-1-1-8- la toxicité pulmonaire :

Les fibroses pulmonaires sont essentiellement le fait de la bléomycine (surtout après une dose cumulative de 300mg). Une fois installée, la fibrose pulmonaire évolue pour son propre compte vers l'insuffisance respiratoire. Elle peut être aggravée par une radiothérapie comprenant les aires pulmonaires.

IV-2- Les toxicités tardives :

Elles peuvent se manifester plusieurs mois à plusieurs années après la fin d'un traitement.

IV-2-1-La toxicité cardiaque :

L'insuffisance cardiaque après les anthracyclines. C'est habituellement après une dose cumulative de 500mg/m² que la doxorubicine entraîne des accidents cardiaques.

IV-2-2- la fertilité :

Les agents alkylants peuvent induire une azoospermie définitive chez l'homme justifiant la conservation du sperme avant la chimiothérapie.

Chez la femme, la chimiothérapie est souvent responsable d'une aménorrhée qui pourrait être définitive. La conservation des ovocytes ou la préservation de cortex ovarien prélevé par chirurgie ou coelioscopie peuvent être envisagées

IV-2-3- les hémpathies secondaires les leucémies secondaires après les anthracyclines ou l'etoposide

IV-2-4- Autres : toxicité neurologique, insuffisance rénale chronique..

L'IMMUNOTHERAPIE:

UNE NOUVELLE ARME CONTRE LE CANCER

(Pr Inès Ayadi)

I- Introduction :

L'immunothérapie vise un renforcement des défenses naturelles spécifiques ou non de l'individu contre la tumeur. En effet, la tumeur porte des antigènes qui peuvent être considérés comme étrangers à l'organisme et dont la multiplication résulte de l'échec du système d'immuno surveillance de l'individu.

II- Rappel du système immunitaire :

L'organisme est doté d'un processus de contrôle continu au cours duquel le système immunitaire le protège du développement de cellules tumorales. Plusieurs phases sont décrites :

1. Phase d'élimination :

Elle est également appelée immuno-surveillance, notre système immunitaire est capable de reconnaître les cellules cancéreuses comme « étrangères » et les éliminer.

2. Phase dite d'équilibre :

Certaines cellules tumorales vont persister malgré la phase d'élimination, soit du fait de mutations génétiques, soit du fait d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Pendant cette phase, le système immunitaire parvient néanmoins à réguler la population de cellules tumorales.

3. Phase d'échappement

Un phénomène d'échappement peut survenir lorsque les cellules tumorales, par mutations génétiques successives, échappent à la réponse immunitaire. Les cellules tumorales peuvent en effet exploiter certains points de contrôle immunitaires et désactiver les lymphocytes T. Dans cette phase d'échappement les cellules cancéreuses peuvent se développer et former des tumeurs.

Actuellement, l'immunothérapie a une place de plus en plus importante aux cotés des traitements classiques, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

III- Les différentes approches de l'immunothérapie :

1- L'immunothérapie non spécifique :

Elle fait appel à une immunothérapie non spécifique qui s'appuie sur la stimulation générale du système immunitaire sans être capable de cibler spécifiquement la tumeur.

1-1- Immunothérapie locale : la BCGthérapie dans le cancer de la vessie.

1-2- Immunothérapie générale : les cytokines dans le cancer du rein et le mélanome

2- L'immunothérapie spécifique :

Des traitements d'immunothérapie spécifique ont été développés pour rétablir une réponse immunitaire adaptée. Les plus couramment utilisés aujourd'hui sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de points de contrôle mais d'autres approches sont en cours de développement.

2.1. Les anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Exemples: le Rituximab pour les lymphomes ou Trastuzumab pour le cancer du sein.

2.2. Les inhibiteurs de points de contrôle :

Les cellules tumorales sont capables de détourner les dispositifs de contrôle du système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites. Pour cela, la tumeur déclenche des mécanismes très précis qui inactivent les cellules immunitaires et plus particulièrement les lymphocytes T. L'organisme ne peut pas alors fournir une réponse adaptée de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses. On dit que la tumeur « freine » le système immunitaire.

Des éléments clefs de ces mécanismes, appelés « **points de contrôle** » (CTLA-4, PD-1, PD-L1 entre autres) peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.

L'exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab)

LES THERAPIES CIBLEES: PRINCIPES ET INDICATIONS (Pr Inès Ayadi)

Objectifs:

- 1- Définir la thérapie ciblée
- 2- Reconnaître les 2 grands groupes de thérapie ciblée utilisée en pratique
- 3- Reconnaître les différences entre anticorps et ITK

I.Définition :

La terminologie « thérapies moléculaires ciblées » fait référence à des stratégies thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires membranaires ou cytoplasmiques ayant un rôle important dans la prolifération tumorale. Ce qui est spécifique n'est pas le ciblage en lui-même. En effet, les différents produits de la chimiothérapie classique agissent sur des cibles bien définies. Cependant ces cibles ne sont pas impliquées dans l'oncogenèse mais dans la multiplication cellulaire. Les thérapies ciblées ne se contentent pas uniquement de l'inhibition

de la prolifération cellulaire, mais ciblent aussi les mécanismes mêmes de l'oncogenèse. Ceci dit, le plus vieil exemple connu est l'hormonothérapie. Les principales thérapies reconnues actuellement intéressent les voies de signalisation et l'angiogenèse.

II. Les inhibiteurs de la transduction de signal :

Le cancer est une maladie de la signalisation. Deux voies de signalisation majeures : les voies des MAP kinases et la voie de PI3 kinase sont impliquées dans la signalisation cellulaire en aval des récepteurs à tyrosine kinase. L'activation de ces récepteurs engendre une cascade de réactions complexes aboutissant à la prolifération tumorale. L'inhibition de ces récepteurs aboutit au contrôle de la prolifération cellulaire. Cela est valable, qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

II.1. Quelles sont les différences entre inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) et anticorps monoclonaux (Acmo) :

Les TKI sont des petites molécules PO prescrites en monothérapie. Les Acmo sont de grosses molécules administrés sous forme de PIV généralement en association avec la chimiothérapie. Un Acmo est dirigé spécifiquement contre un récepteur (Antigène) donné.

Le kinogramme humain est énorme et une TKI inhibe sélectivement une ou plus TK parmi l'ensemble des TK de l'organisme. Les TKI sont dotées d'un passage méningé et hépatique et donc d'interactions avec les différents inducteurs et inhibiteurs enzymatique. Ainsi, le tabagisme et les anticonvulsivants (barbiturique, tégretol) diminuent l'efficacité des TKI alors que le pamplemousse et l'itraconazole en majorent la toxicité.

II.2. Les cibles potentielles en pratique :

En pratique, trois anomalies moléculaires constituent des cibles potentielles:

- ▶ Anomalie moléculaire **causale**(ex: **bcr-abl, kit muté**)
- ▶ Anomalie moléculaire **fréquente** (ex: **amplif HER2,EGFR**)
- ▶ Anomalie moléculaire **présente** (ex: **CD20**)

II.2.1. Anomalie moléculaire causale :

Les 2 exemples les plus reconnus sont la t(9,22) dans la LMC et la mutation de c-kit dans les GIST

1-La t(9,22) entraîne la fusion des gènes bcr/abl codant pour une tyrosine kinase constitutivement active. L'Imatinib rentre en compétition avec l'ATP sur le récepteur de cette TK, ce qui va empêcher la fixation de l'[ATP](#) et donc la [phosphorylation](#) du substrat. Ainsi la signalisation sera éteinte, la cascade apoptotique sera lancée.

2- l'Imatinib est aussi efficace sur la TK du récepteur C-KIT (CD117) rencontré dans les GIST.

II.2.2. Anomalie moléculaire fréquente :

1- Her2 : est un proto-oncogène dont l'activation passe par l'amplification génique et donc la surexpression du récepteur HER2. Ce dernier est surexprimé dans 20 à 25% des cancers du sein. Il est responsable de la croissance cellulaire anormale. Le ciblage de ce récepteur peut se faire de 2 façons : soit par un Acmo (trastuzumab) ou par un inhibiteur de l'activité TK (tyverb).

2- L'EGFR : est un proto-oncogène reconnu. Une surexpression ou une mutation de l'EGFR peut être oncogénique.

La surexpression peut se voir dans le cancer du côlon.

Le Cetuximab est un Acmo anti EGFR indiqué dans les cancers colorectaux métastatiques RAS sauvage.

Un EGFR muté peut se voir dans 20% des cancers bronchopulmonaires.

Le géfitinib et l'erlotinib sont des TKI qui peuvent être prescrits dans le CBNPC avec EGFR muté.

II.2.3. Anomalie moléculaire présente: on parle aussi de cible passive ou d'immunothérapie. Nous citons comme exemple l'Ag CD20 exprimé par les lymphocytes B normaux et malins. Le Rituximab ou Mabthéra est un Anticorps monoclonal qui se lie de façon spécifique à l'antigène CD20 et induit une lyse durable (6 à 12 mois).

III. Les antiangiogéniques :

III.1. Définition :

La néoangiogenèse est l'ensemble des processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau existant. C'est un phénomène primordial dans la croissance tumorale vu que la diffusion passive de l'O₂ ne peut pas dépasser 100 à 200 microns.

Le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est l'objet des molécules visant la néoangiogenèse mises actuellement sur le marché. Le Bévacicumab est un ACmo anti VEGF qui trouve ses indications dans le cancer du colon, du poumon ...

Conclusion :

Les thérapies ciblées représentent une arme thérapeutique innovante, efficace avec un profil de tolérance favorable. L'adressage d'un traitement sur une cible moléculaire précise sous-entend à la fois une plus grande efficacité à des doses pharmacologiques faibles, une toxicité

limitée, et la possibilité d'individualiser le traitement selon le profil pathologique et moléculaire de la maladie..