

Etiopathogénie des cancers

I.Introduction :

Le cancer est dû à des **facteurs chimiques, physiques, biologiques et génétiques souvent associés** entraînant des **modifications du génome cellulaire**.

Ces facteurs peuvent être divisés en :

- Facteurs **intrinsèques** : ce sont les facteurs génétiques, liés à l'âge, physiologiques (état immunitaire ou hormonal).
- Facteurs **extrinsèques (de l'environnement)**.

Ces différents facteurs extrinsèques et intrinsèques ont de nombreuses **interactions**.

ex: cancer de la peau : rôle de l'exposition au soleil et de facteurs génétiques: pigmentation cutanée.

II.Facteurs intrinsèques de la carcinogénèse :

La croissance d'un cancer dépend du pouvoir de prolifération des cellules tumorales, mais aussi de la **capacité de défense de l'hôte**.

1.Immunité anti tumorale :

De nombreuses cellules cancéreuses expriment de nouveaux antigènes, contre lesquels se développe une réponse immune.

Dans la théorie de la "surveillance immunitaire", on admet que de nombreuses cellules cancéreuses sont produites dans l'organisme et sont éliminées par le système immunitaire, qui les reconnaît comme étrangères. ex: chez l'homme, en cas de déficit immunitaire (traitement immunosuppresseur, SIDA) certains cancers ont une fréquence accrue.

2. Facteurs hormonaux

L'état hormonal a probablement une importance sur la **croissance de certains cancers**, mais il n'est pas certain que les hormones aient un rôle au stade initial d'apparition du cancer.

Ex : chez l'homme, l'**hormono-dépendance du cancer du sein** est bien établie.

3. Susceptibilité génétique au cancer :

Les facteurs génétiques ont un rôle très variable selon le type de cancer :

- **Rôle mineur** dans certains cancers induits par des carcinogènes chimiques (ex: cancer de vessie, après exposition aux amines aromatiques)
- **Rôle prépondérant** dans certains **cancers familiaux**, transmis sur un mode dominant (ex: rétinoblastome).
- **Rôle intermédiaire probable** dans de nombreux cancers, avec interaction complexe entre les facteurs d'environnement et les facteurs génétiques. (ex: cancers cutanés, après exposition aux UV, plus fréquents dans la race blanche).

4. Rôle de l'âge :

La fréquence globale du cancer augmente avec l'âge. L'âge influence nettement l'incidence des différents types de cancer.

III. Facteurs extrinsèques de la carcinogénèse

1. Carcinogènes chimiques :

La définition d'une substance carcinogène est difficile : certains produits (promoteurs) augmentent l'efficacité d'autres produits, mais n'ont pas d'action carcinogène directe .

Il existe différents types de substances carcinogènes

- Classement selon leur **origine** :
- Moisissures des plantes
 - Alimentation
 - Exposition professionnelle
 - Médicaments
 - Environnement naturel

→Classement selon leur **nature chimique** :

- **Carcinogènes aromatiques** : dérivés du goudron. (Exemple : benzopyrène). Chez l'homme, ils entraînent des cancers dûs au tabac. Ils n'ont pas une action carcinogène directe, mais doivent subir une **activation métabolique**, par des enzymes d'oxydation.

- **Carcinogènes azoïques** : trouvés dans l'alimentation, les médicaments, l'industrie.

- . **Médicaments (chimiothérapie)**: cisplatine, chlorambucil ...

- . **Chlorure de vinyle** (plastique industriel) → sarcome du foie

- . **Aflatoxine B** : produite par un champignon, dans les arachides ou le riz moisissus. Le plus puissant des carcinogènes, en raison d'une forte capacité de fixation à l'ADN associé au cancer du foie, en Afrique, en association au virus de l'hépatite B.

- **Métaux et fibres minérales** : Leur action carcinogène serait due à leurs propriétés physiques.

-Plusieurs métaux responsables de cancers chez l'homme :

- . **Arsenic**: cancer cutané et bronchique

- . **Beryllium, chrome et nickel** : cancer du poumon, du nez

-Fibres minérales : **Amiante** (asbestose): mésothéliome (cancer de la plèvre) et du poumon.

2.Agents physiques :

-Radiations ionisantes :

Leucémies et cancers chez les survivants après les explosions nucléaires de Nagasaki et Hiroshima.

Cancers du poumon chez les mineurs, dans les mines d'uranium.

- Ultraviolets :

Cancers de la peau plus fréquents chez les blancs, dans les zones exposées au soleil, chez les agriculteurs...

-Les traumatismes réguliers et les atteintes chroniques :

Les gens qui portent des prothèses dentaires peuvent avoir une inflammation chronique par irritation de la muqueuse jugale donc Kc de la

cavité buccale, aussi le Kc de la levre induit par la cigarette chez les grands fumeurs

3. Agents biologiques :

a. Virus oncogènes : Les cellules cancéreuses peuvent être dues à l'incorporation du génome viral dans le génome cellulaire (donc mutation)

☐ Virus ADN :

- HPV : Carcinome du col utérin
- Virus de l'hépatite B et C : Hépto-carcinome
- Virus Epstein Barr (EBV) : Carcinome du nasopharynx

☐Virus ARN

-HIV : Sarcome de Kaposi.

b. Bactéries :

☐Hélicobacter pylori :

1^{ère}

bactérie incriminée dans la genèse d'un cancer gastrique.

Actuellement reconnue comme facteur carcinogène qui favorise la survenue de lymphome gastrique de bas grade type MALT et

d'adénocarcinome.

c. Parasites : L'analyse des enquêtes épidémiologiques a démontré la relation entre bilharziose urinaire et cancer vésical.

IV. Différents stades de la cancérogenèse :

La cancérogenèse se déroule en plusieurs étapes.

- Initiation :

L'agent carcinogène initial entraîne des **lésions génétiques cellulaires irréversibles**, mais insuffisantes pour entraîner la transformation. Les cellules sont cependant devenues **plus sensibles** à la survenue d'autres altérations. Il est probable que de nombreuses cellules "initées"

présentes dans l'organisme restent stables et n'évoluent pas vers les stades ultérieurs de la carcinogenèse.

- Promotion :

Stade **réversible**, qui ne comporte pas de modifications de structure du génome caractérisé par une **expression anormale de gènes**, due à l'interaction des altérations génétiques survenues pendant le stade d'initiation et de **facteurs d'environnement**, appelés "**agents promoteurs**".

C'est à ce stade qu'interviennent les facteurs de type âge, alimentation, état hormonal et immunitaire

- Progression :

Stade **irréversible**, au cours duquel **le cancer devient apparent**.

Il comporte des **altérations génétiques majeures**, avec des anomalies du caryotype, qui évoluent constamment en raison d'une **instabilité chromosomique**. Les cellules tumorales ont perdu le contrôle de la conservation de la structure de leur génome au cours des divisions cellulaires.

V. Les cibles moléculaires de la cancérogenèse

Les gènes touchés par les altérations génétiques observées pendant les différents stades de la carcinogenèse sont de **3 types** :

- . Proto-oncogènes et oncogènes cellulaires
- . Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs
- . Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose).

Dans les cellules normales, l'action conjuguée de ces 3 types de gènes maintient "l'homéostasie", en **contrôlant la division, la différenciation, la mort cellulaire et la réparation de l'ADN**.

C'est l'**accumulation d'anomalies génétiques successives** qui aboutit au cancer : le plus souvent, il s'agit **anomalies acquises**, localisées au niveau des **cellules somatiques**. Parfois, **anomalies transmises** par les **cellules germinales** (mutations de gènes de susceptibilité) dans certains **cancers familiaux**.