

Formation destinée aux enseignants de lycées

# CANCER

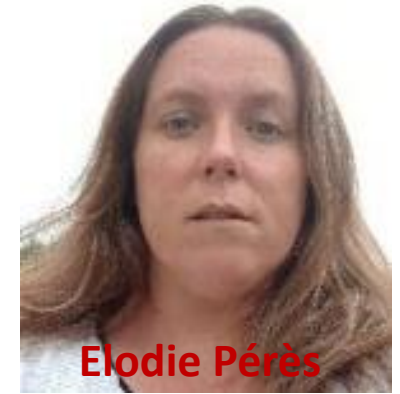
**Carcinogénèse / Diagnostic / Traitements**

15/12/2022

# PROGRAMME de la journée de formation

**9h30 – 9h45 :** Accueil des participants  
Présentation de la journée de formation

**9h45 – 11h30 :** Biologie des cancers  
-> Epidémiologie/Etiologie/Carcinogénèse/Physiopathologie oncologique/Processus métastatique  
**Dr. Elodie Pérès (ingénieur-chercheur Université de Caen Normandie)**  
Unité ISTCT « Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les Cancers et Tissus cérébraux »  
Centre Cyceron (Caen)



**Elodie Pérès**

**11h30 – 12h30 :** Traitements du cancer : focus sur la radiothérapie (1)  
-> Généralités sur les traitements du cancer/Radiothérapie (interactions avec le milieu et effets biologiques des rayonnements ionisants)/Modalités de traitement innovantes en radiothérapie  
**Dr. Anne-Marie Frelin (chercheur CEA)**  
GANIL « Grand Accélérateur National d'Ions Lourds » (Caen)



**Anne-Marie Frelin**

**12h30 – 13h30 :** Pause méridienne

**13h30 – 14h30 :** Traitements du cancer : focus sur la radiothérapie (2)  
**Dr. Anne-Marie Frelin (chercheur CEA), GANIL**

**14h30 – 16h00 :** Prise en charge thérapeutique des patients : exemple des métastases cérébrales  
-> Généralités sur les métastases cérébrales/Parcours du patient (diagnostic, traitements, suivi)  
-> Présentation d'un traitement innovant pour les métastases cérébrales  
**Dr. Aurélien Corroyer-Dulmont (ingénieur-chercheur CLCC Baclesse)**  
Centre François Baclesse (Caen) / Unité ISTCT (Centre Cyceron, Caen)



**Aurélien  
Corroyer-Dulmont**

**16h00 – 16h30 :** Discussion / Conclusion de la journée de formation

A microscopic view of cancer cells, showing various sizes and shapes, some with irregular, spiky surfaces, set against a dark blue background.

**BIOLOGIE**

**DU CANCER**

**Dr. Elodie Pérès**

# D'Hippocrate à nos jours : 2 400 ans de recherche sur le cancer

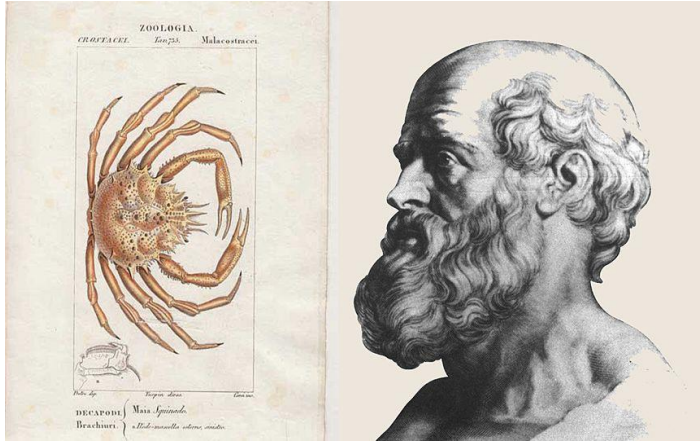
## Le cancer : pathologie présente depuis la nuit des temps chez l'Homme

-> La trace la plus ancienne de cancer remonte au **paléolithique (1,7 millions d'années)**.  
Métatarse transformé en outil (1948, grotte de Swartkrans, Afrique du Sud).



## IVe siècle avant JC : 1<sup>ère</sup> description du cancer par HIPPOCRATE

-> Comparaison d'une tumeur du sein à un crabe



-> *karkínos* (crabe, en grec) pour décrire des masses ulcéreuses qui ne cicatrisent pas  
-> *karkínoma* pour les tumeurs malignes  
-> Tumeur = rétention de « bile noire » (atrabile)



## IIe siècle après JC : Claude GALIEN décrit le cancer comme un « excès d'humeur »

-> « Il établit un avec le sang qui s'épaissit et stagne dans un organe et propose de purger ou d'exciser pour traiter la maladie »  
-> 1<sup>ère</sup> classification des tumeurs + 1<sup>ère</sup> théorie sur les causes du cancer  
-> Il utilise également le terme « onco » (masse ou gonflement, en grec) pour décrire les tumeurs, d'où le terme moderne d'oncologie = l'étude et le traitement du cancer.

**Pendant plus de 2000 ans, le cancer sera donc considéré comme une rétention d'humeur  
Traitement unique = exsanguination**

# Traitements du cancer : plus de 150 ans de recherche

-> **Milieu du XIXe siècle** : invention du microscope

Cancer = un amas de cellules



-> **1942** : mise au point de l'anesthésie

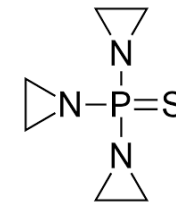
1<sup>er</sup> traitement contre le cancer : **la chirurgie**

-> **1989** : découverte du radium par Pierre et Marie Curie  
**1895** : découverte des rayons X par Roentgen en 1895

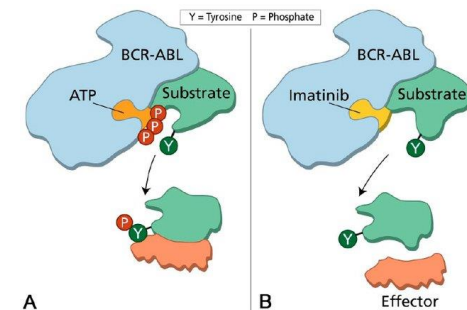
**la radiothérapie**



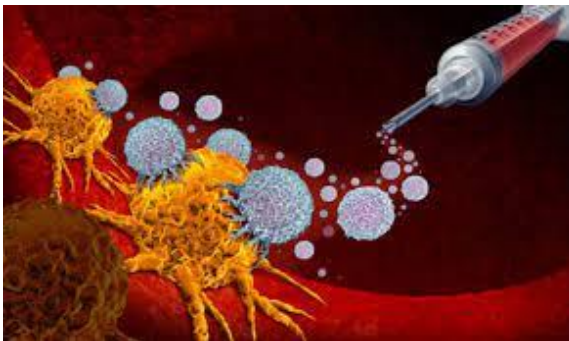
-> **1950** : 1<sup>ère</sup> utilisation de la **chimiothérapie** : le Thiotépa



-> **2000** : entrée dans l'ère de la médecine de précision -> **thérapies ciblées**  
1<sup>er</sup> médicament ciblant les anomalies génétiques des tumeurs, l'imatinib (Glivec)



-> **2010** : découverte de l'**immunothérapie**



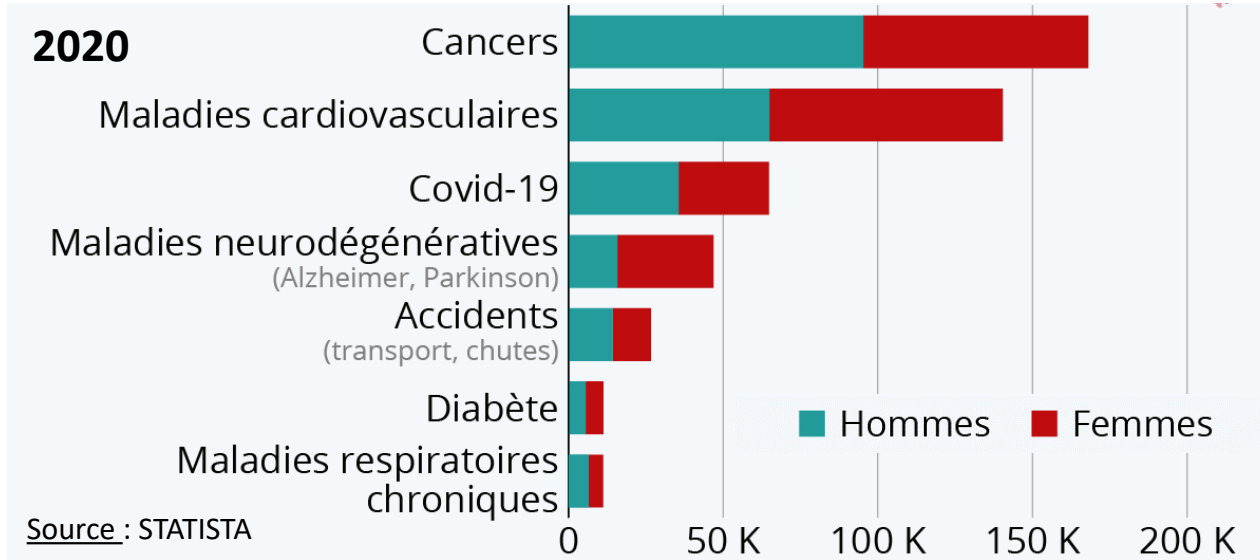
## Quelle sera la prochaine grande étape ?

« Est-ce que ce sera l'intelligence artificielle et le machine learning, la maîtrise de l'inflammation tissulaire autour de la tumeur ou encore la meilleure compréhension de la biologie des ARN et des protéines ? »

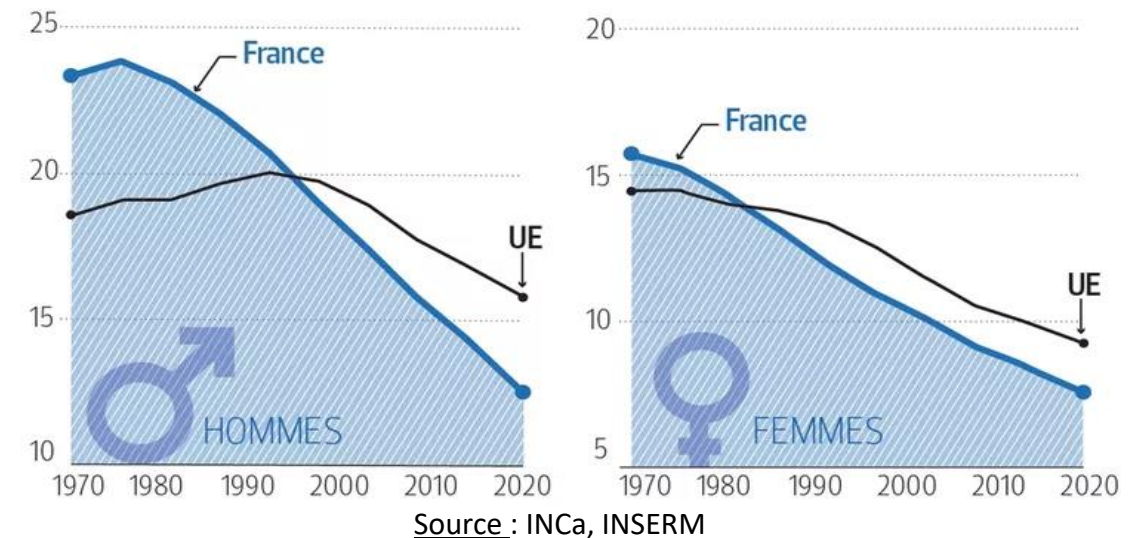
Dr Éric Solary (Président du Conseil scientifique de la Fondation Arc)

# Le cancer : les chiffres clés

- **3,8 millions de personnes** vivent en France aujourd'hui avec un diagnostic de cancer
- En 2018 en France : **382 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués en France**  
**157 400 décès par cancer**
- **1<sup>ère</sup> cause de mortalité prématurée** en France, devant les maladies cardiovasculaires

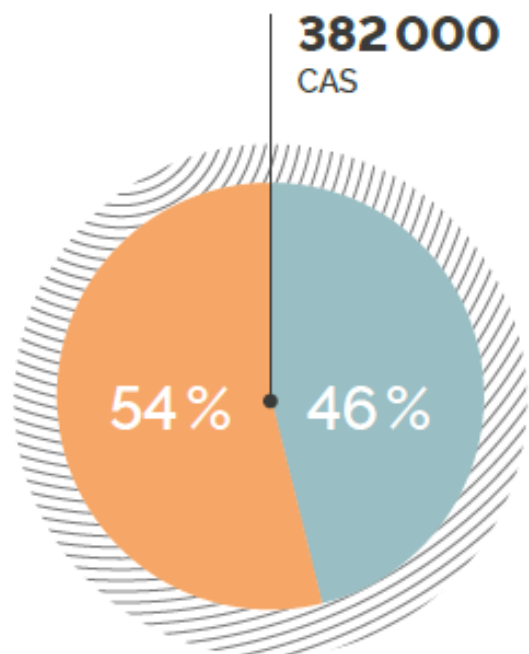


## Un cancer de moins en moins meurtrier...



- **Taux de mortalité par cancer en constante diminution depuis 25 ans**  
-> Meilleure prise en charge des patients : amélioration des traitements et des méthodes diagnostiques

## NOUVEAUX CAS DE CANCER EN 2018



**204 600**  
HOMMES

↓

TSM  
D'INCIDENCE :  
**330,2**  
HOMMES  
POUR 100 000

**177 400**  
FEMMES

↓

TSM  
D'INCIDENCE :  
**274**  
FEMMES  
POUR 100 000

### ÂGE MÉDIAN AU DIAGNOSTIC EN 2018

**68** ans  
CHEZ LES HOMMES

**67** ans  
CHEZ LES FEMMES

## INCIDENCE

(nombre de nouveaux cas de cancer)

↑ **+0,7%**  
CHEZ  
LES FEMMES



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

↗ Incidence du cancer du poumon  
Légère ↗ incidence du cancer du sein

↓ **-1,4%**  
CHEZ  
LES HOMMES



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

↘ Incidence du cancer de la prostate

## MORTALITE

(nombre de décès par cancer)

ÂGE MÉDIAN AU DÉCÈS  
EN 2018

**73** ans  
CHEZ LES HOMMES

**75** ans  
CHEZ LES FEMMES

↓ **-0,7%**  
PAR AN  
CHEZ LES FEMMES



**Baisse de 0,7 %  
par an entre  
2010 et 2018**

↓ **-2%**  
PAR AN  
CHEZ LES HOMMES

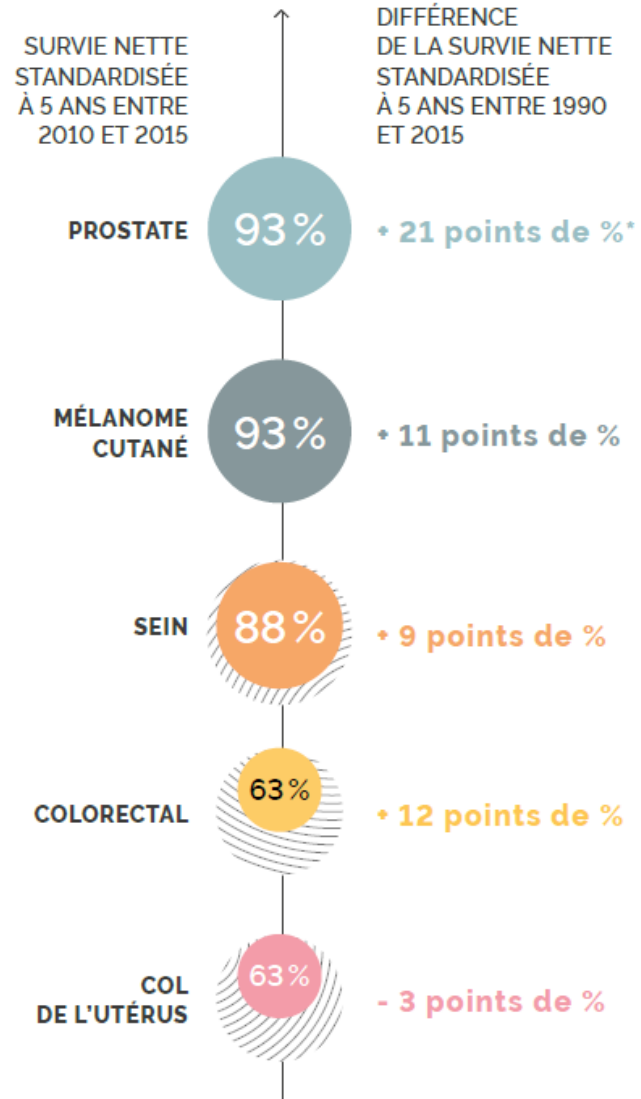


**Baisse de 2,0 %  
par an entre  
2010 et 2018**

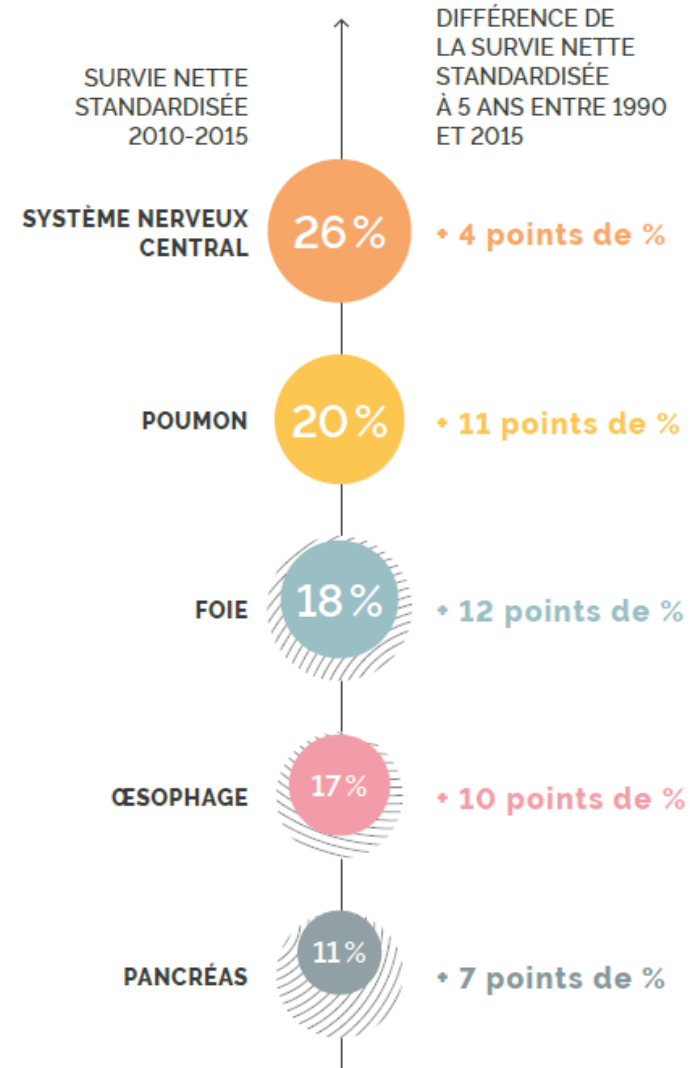
↘ Mortalité liée à :

Diagnosics plus précoces  
Traitements plus efficaces  
Diminution globale du risque de mourir d'un cancer

## Cancers de bon pronostic



## Cancers de mauvais pronostic

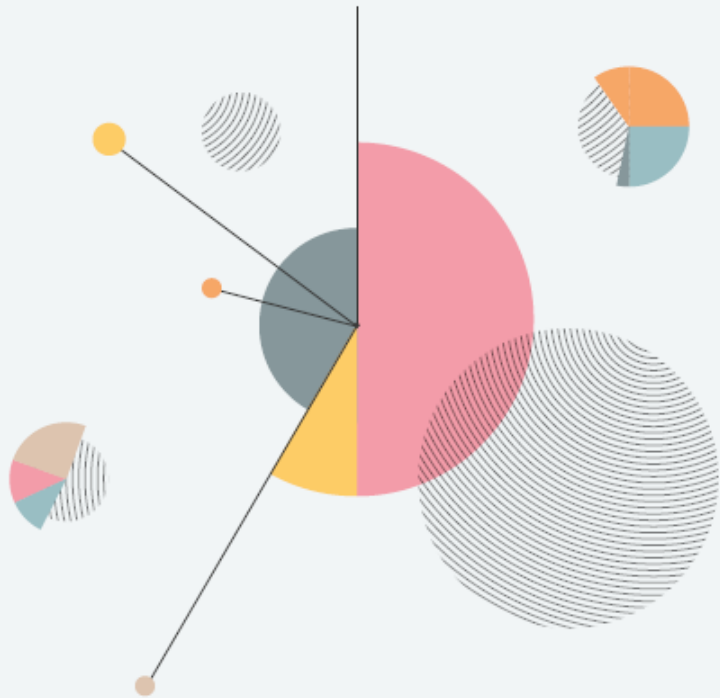


Taux de survie à 5 ans



# Panorama des cancers en France

ÉDITION  
2022



<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>

# Le cancer : les facteurs de risque

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique.

**C'est un ensemble de facteurs, susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe.**

## FACTEURS INTERNES

### ➤ AGE

- Rôle fondamental du vieillissement
- Même si les cancers peuvent apparaître à tout âge, ils sont **beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans**
- Lié aux agressions externes subies par les cellules + moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées

### ➤ HEREDITE

- Certaines personnes ont plus de risques de développer un cancer que les autres parce que, à leur naissance, elles portent déjà des **mutations dans un ou plusieurs de leurs gènes**, des mutations héritées de leurs parents et présentes dans toutes leurs cellules.
- Mutations peut être transmise à la descendance = **forme héréditaire/familiale ou de prédisposition génétique à un cancer**
- 5 à 10 % des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue  
Ex : mutations héréditaires des gènes BRCA1 et BRCA2 = prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

## FACTEURS EXTERNES

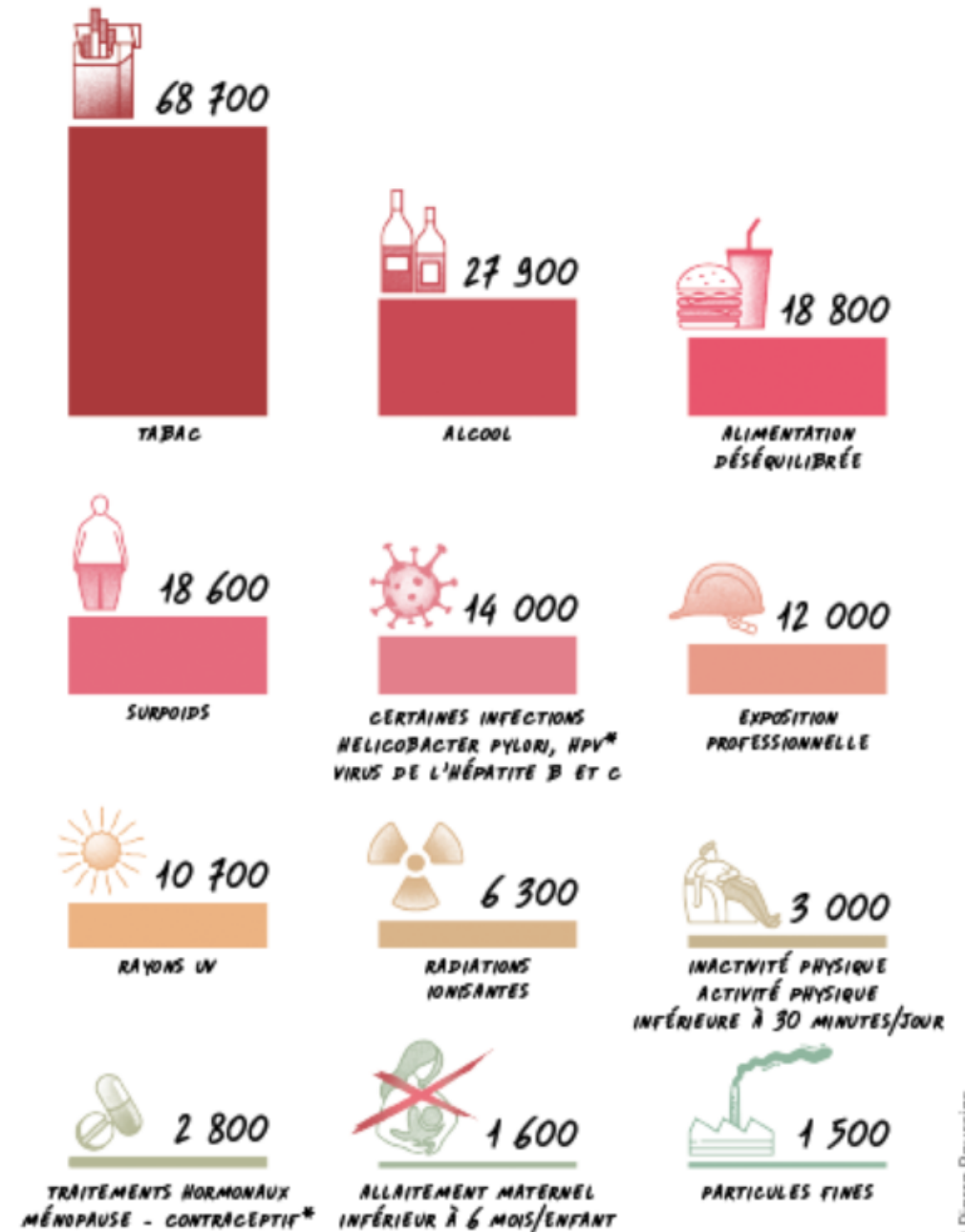
-> **ENVIRONNEMENT** (rayonnements, virus, produits industriels...)

-> **MODE DE VIE** (tabac, alcool, alimentation...)

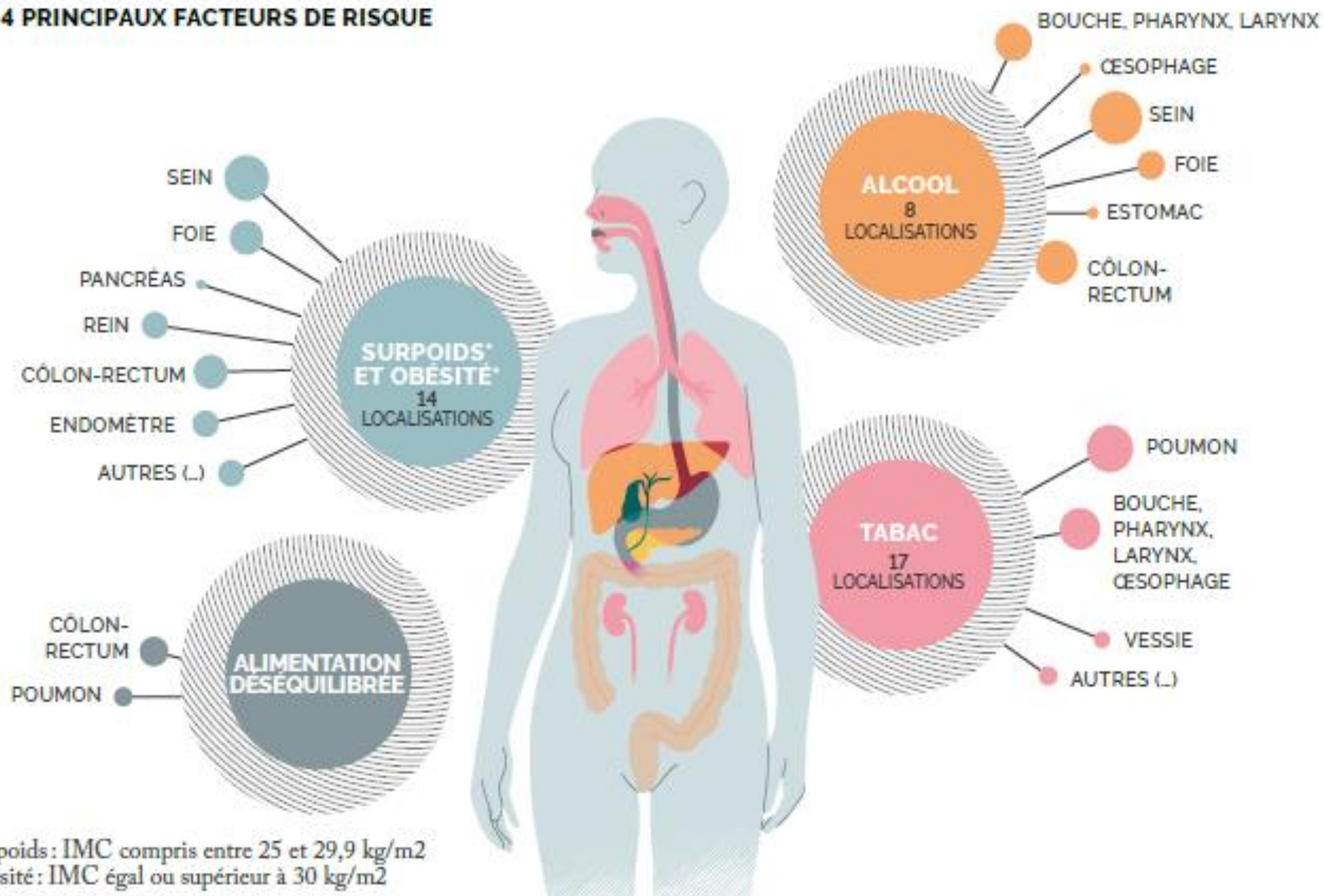
Des agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits chimiques, comme le tabac, ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisent l'apparition de cellules cancéreuses.

Des virus et des bactéries peuvent aussi être à l'origine de certains cancers :

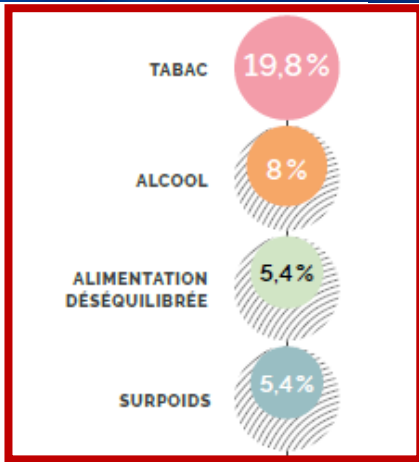
- Cancer du col de l'utérus (papillomavirus humain)
- Cancer du foie (virus de l'hépatite B)
- Cancer de l'estomac (bactérie Helicobacter pylori)



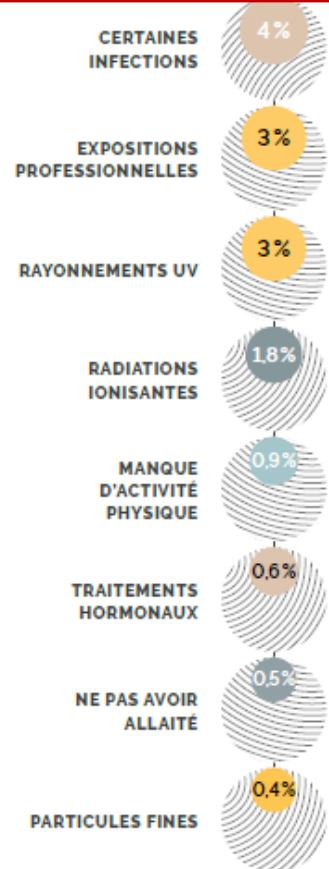
## LES 4 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE



# Prévention : sensibiliser la population aux facteurs de risque



**40% des cancers peuvent être évités**



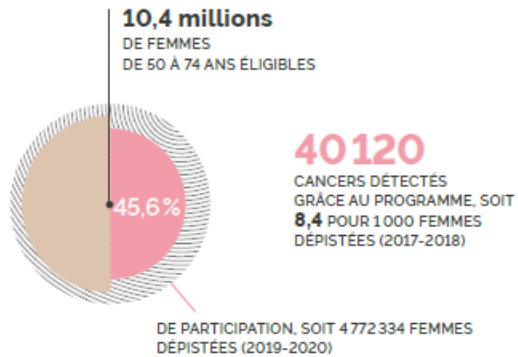
**En agissant sur ces facteurs externes** (en ne fumant pas, en limitant sa consommation d'alcool, en évitant de s'exposer trop au soleil, en ayant une alimentation saine et, lorsqu'il existe un vaccin adapté, en se faisant vacciner contre les virus à risque), on estime que 40% des cancers pourraient être évités.

# Prévention : les dépistages

**Objectif du dépistage** = diagnostiquer le cancer à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes, afin de mieux le soigner et d'en limiter les séquelles ainsi que celles des traitements.

- Les pouvoirs publics ont instauré trois programmes de dépistage organisé.
- Les médecins peuvent aussi prescrire des dépistages individuels.

## LA PARTICIPATION AU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU SEIN EN LÉGÈRE BAISSÉ

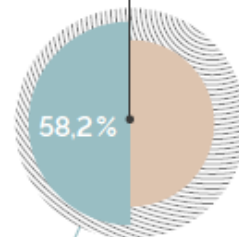


Destiné à dépister le cancer le plus fréquent et le plus mortel chez la femme, ce programme a vu son taux de participation baisser légèrement depuis 2011 (-13 % entre 2011 et 2020). Il faut toutefois y ajouter 10 à 15% de la population cible qui effectue des dépistages individuels.

## LE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DE L'UTÉRUS DÉSORMAIS GÉNÉRALISÉ

**17,8 millions**  
DE FEMMES  
DE 25 À 65 ANS  
ÉLIGIBLES

**32 000**  
LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES  
OU CANCÉREUSES DÉTECTÉES

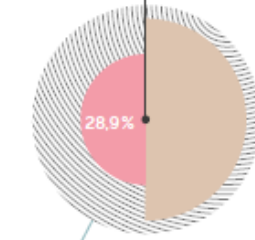


DE PARTICIPATION, SOIT  
10 324 000 PERSONNES  
(2017-2019)

Deux ans après sa mise en place, la participation à ce programme atteint un bon niveau mais diminue avec l'âge (42,8% chez les femmes de 60 à 65 ans) et affiche d'importantes disparités géographiques. Dépisté très tôt, ce cancer, qui cause environ 1 100 décès par an, pourrait être évité dans 90% des cas.

## UNE TRÈS INSUFFISANTE PARTICIPATION AU DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER COLORECTAL

**20 millions**  
DE PERSONNES  
DE 50 À 74 ANS  
ÉLIGIBLES



DE PARTICIPATION, SOIT  
5 075 943 PERSONNES (2019-2020)  
DONT **30%**  
DES FEMMES

DONT **27,7%**  
DES HOMMES

**17 061**  
CANCERS COLORECTAUX DÉTECTÉS  
GRÂCE AU PROGRAMME, SOIT  
**3** POUR 1 000 PERSONNES DÉPISTÉES  
(2016-2017)

**67 899**  
ADÉNOMES AVANCÉS DÉTECTÉS  
GRÂCE AU PROGRAMME, SOIT  
**12,3** POUR 1 000 PERSONNES DÉPISTÉES (2016-  
2017)

Le cancer colorectal, responsable de 17 000 décès tous les ans, se guérit dans 9 cas sur 10 s'il est détecté suffisamment tôt. La participation au dépistage est insuffisante et très inférieure à la recommandation européenne (45%).

# Promouvoir les actions de sensibilisation

**ASSOCIATIONS** : Ligue Contre le Cancer / Fondation ARC / JCJV (Contre le cancer, j'y vais)...

**ACTIONS CITOYENNES** :



**Campagne annuelle de sensibilisation au cancer du sein, instaurée en 1985.** Elle a vu le jour aux États-Unis et a fait sa première apparition en France en 1994, sous l'impulsion du magazine Marie Claire et du groupe Estée Lauder. De cette collaboration est née l'association Le Cancer du Sein, Parlons-en ! Plusieurs années plus tard, en 2020, l'association s'est rebaptisée simplement Ruban Rose.

Du 1<sup>er</sup> octobre au 31 octobre de chaque année, de nombreuses actions sont menées dans le but de **sensibiliser le public au cancer du sein**, d'informer sur l'importance du **dépistage précoce du cancer** et de **récolter des fonds pour la recherche**.



*Movember*, parfois nommé **Mouvembre** en français, ou encore **novembre bleu**, est un événement caritatif annuel et international organisé par la fondation *Movember Foundation Charity*.

Chaque année au mois de novembre, les hommes du monde entier sont invités à se laisser pousser la moustache pendant 30 jours dans le but de **sensibiliser l'opinion publique et de lever des fonds pour la recherche sur les maladies masculines** telles que **le cancer de la prostate ou celui des testicules**.

# Quelques définitions

## ➤ Sur le plan biologique

**Cancer = survenue d'un dysfonctionnement au niveau de certaines cellules de l'organisme.** Celles-ci se mettent à se multiplier de manière anarchique et à proliférer, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles forment des **métastases**.

## ➤ Sur le plan médical

Le mot « cancer » désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres -> **CANCERS (pluriel)**

## ➤ Tumeur bénigne VS maligne

**Tumeur bénigne** = Amas de cellules non cancéreuses. Une tumeur bénigne n'est pas un cancer, contrairement à une tumeur maligne : elle se développe lentement localement, sans produire de métastases, et ne récidive pas si elle est enlevée complètement.

**Tumeur maligne** = développement d'un tissu nouvellement formé au sein d'un tissu normal. La tumeur est provoquée par le dysfonctionnement du développement cellulaire

## ➤ Tumeur primitive VS tumeur secondaire

**Tumeur primitive** = tumeur principale à partir de laquelle peuvent s'échapper des cellules cancéreuses qui vont former des métastases dans d'autres parties du corps.

**Tumeur secondaire (métastase)** = tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une tumeur primitive et qui ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées.



## ➤ CLASSIFICATION des différents types de cancers

Sont déterminés **en fonction de l'histologie** (nature du tissu dans lequel ils se développent).

- **les carcinomes** : les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium, c'est-à-dire un tissu recouvrant les surfaces internes (tissu de revêtement des organes) ou externes (épiderme, par exemple).
- **les sarcomes** : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu « de support » comme les os, la graisse ou les muscles. On parle d'ostéosarcomes (sarcomes des os), de liposarcomes (sarcomes des tissus graisseux) et de rhabdomyosarcomes (sarcomes des muscles striés).
- **les cancers hématopoïétiques ou hématologiques** : les cellules cancéreuses apparaissent dans la moelle osseuse qui fabrique les cellules du sang (globules rouges et blancs et plaquettes) et leurs précurseurs. Elles peuvent également apparaître dans les autres organes lymphoïdes (thymus, ganglions lymphatiques, rate, amygdales...). Il existe trois familles de cancers hématologiques : les leucémies, les myélomes et les lymphomes.

Une autre classification : les **tumeurs solides** & les **tumeurs hématologiques**

## ➤ Classification des tumeurs solides

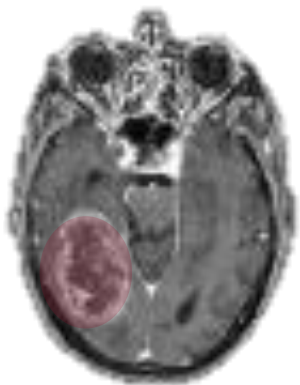
Pour déterminer le stade du cancer, les médecins s'appuient le plus souvent sur **un système international de classification appelé TNM (Tumor, Node, Mestastasis)**, fondé sur :

- la taille de la tumeur (T) ;
- l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses (N, de l'anglais Node qui signifie ganglion) ;
- la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps (M).

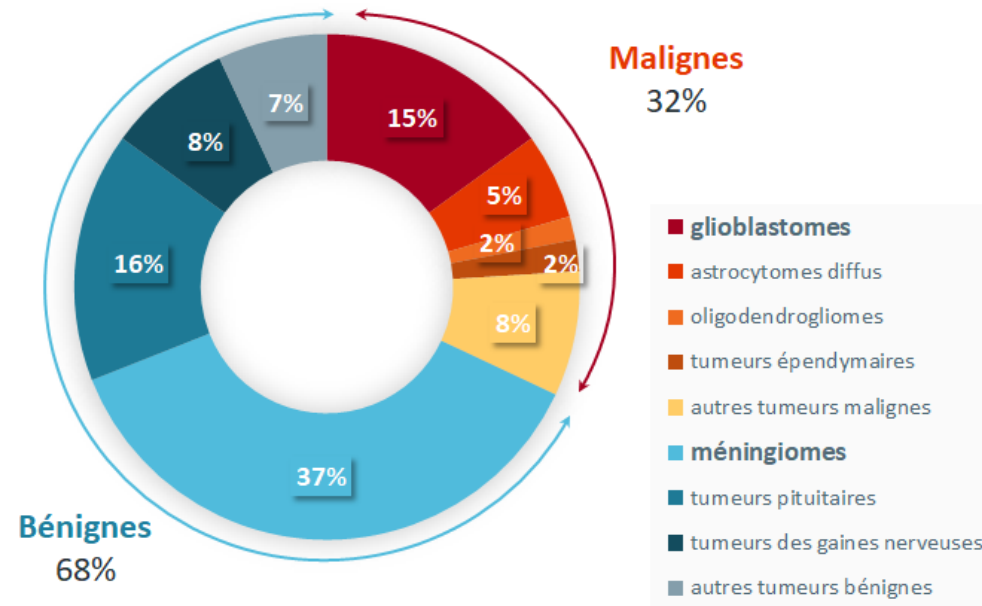
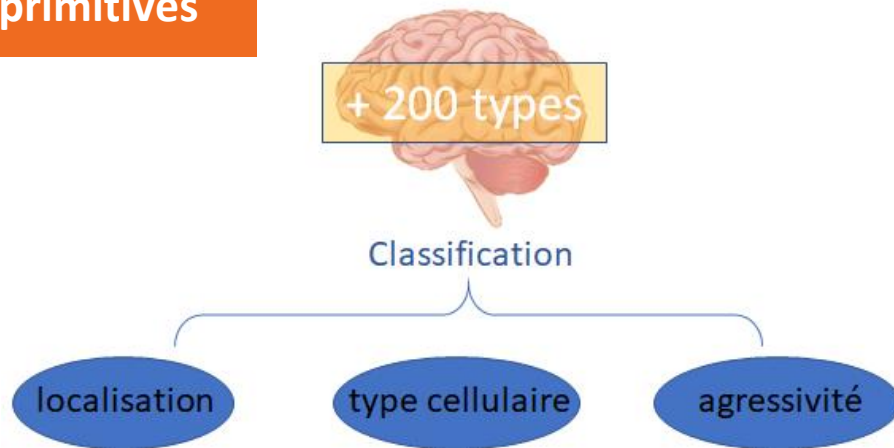
Il existe **5 stades différents, numérotés de 0 à IV**. La détermination des stades varie selon le type de cancer.

- le **stade 0** qui correspond à une tumeur dite *in situ* ;
- le **stade 1** qui correspond à une tumeur unique et de petite taille ;
- le **stade 2** qui correspond à un volume local plus important ;
- le **stade 3** qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants ;
- le **stade 4** qui correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases.

## Tumeurs cérébrales primitives

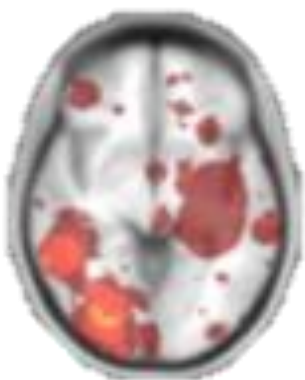


Bekaert et al., 2017



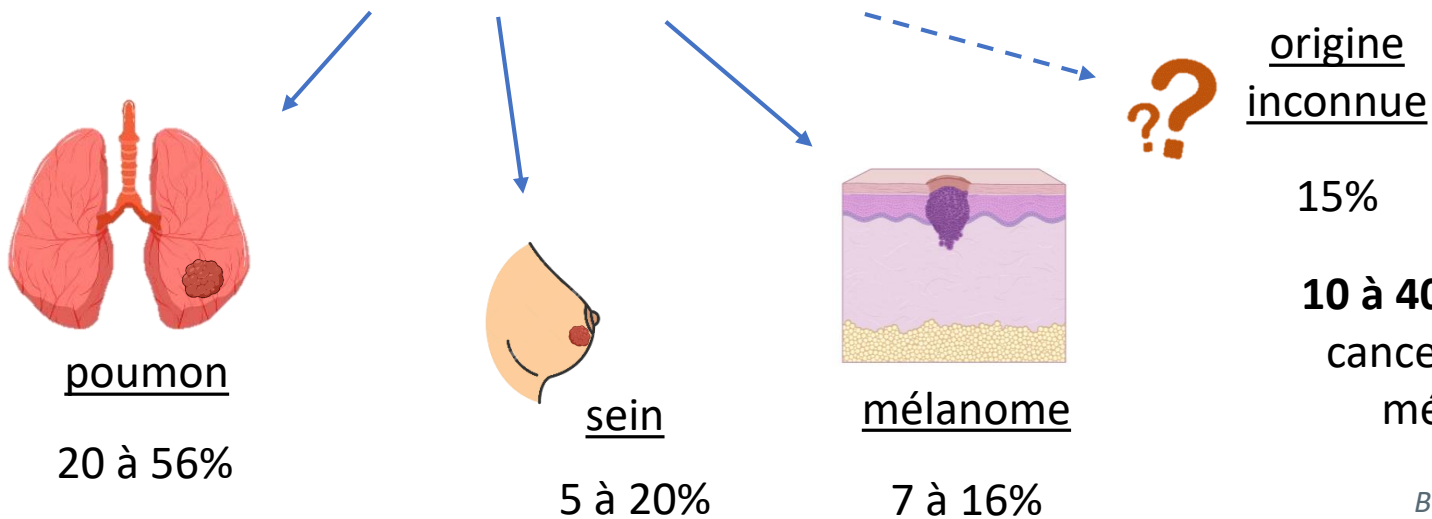
Ostrom et al., 2020

## Métastases cérébrales



Schroeder et al., 2020

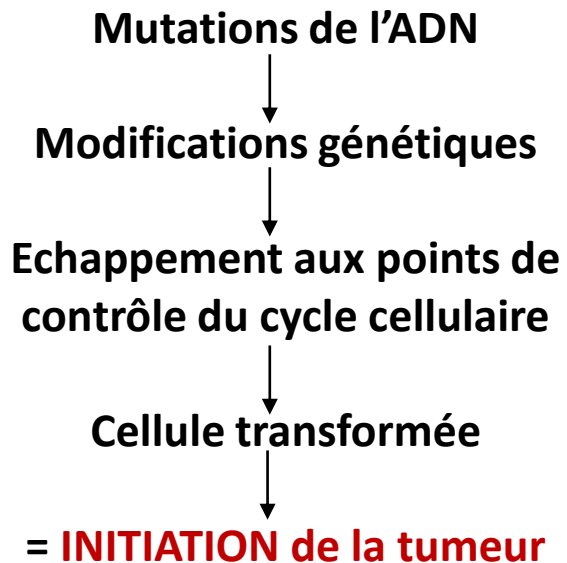
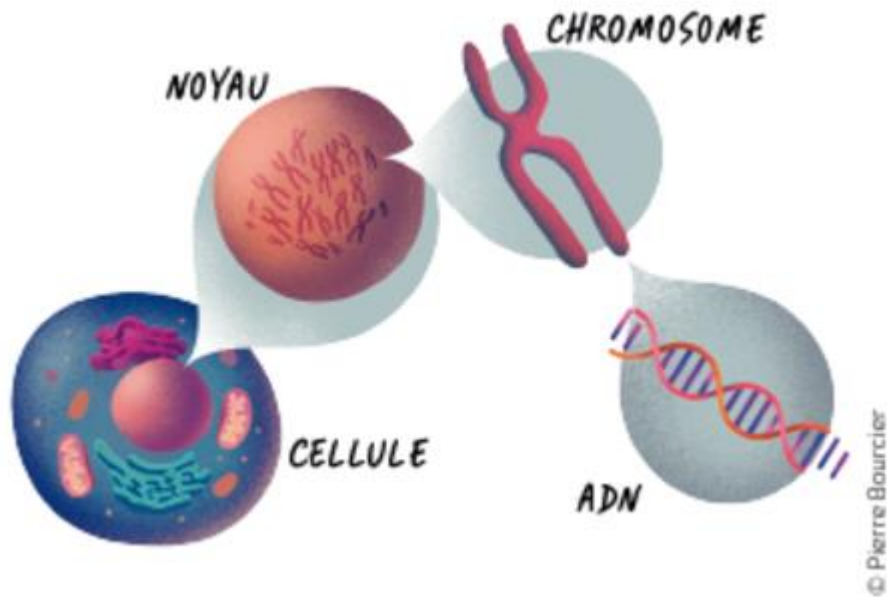
### Tumeurs périphériques



**10 à 40% des patients atteints de cancer développeront une/des métastase(s) cérébrale(s)**

Brown et al., 2018 ; Balestrino et al., 2020

# Carcinogénèse : mutations et dérégulation du cycle cellulaire



## LES MUTATIONS

Ces mutations sont dues soit au hasard, soit à l'exposition à un facteur de risque -> **mutations acquises**

L'erreur qui se produit au niveau de l'ADN peut prendre différentes formes et conduire à différents types de mutations.

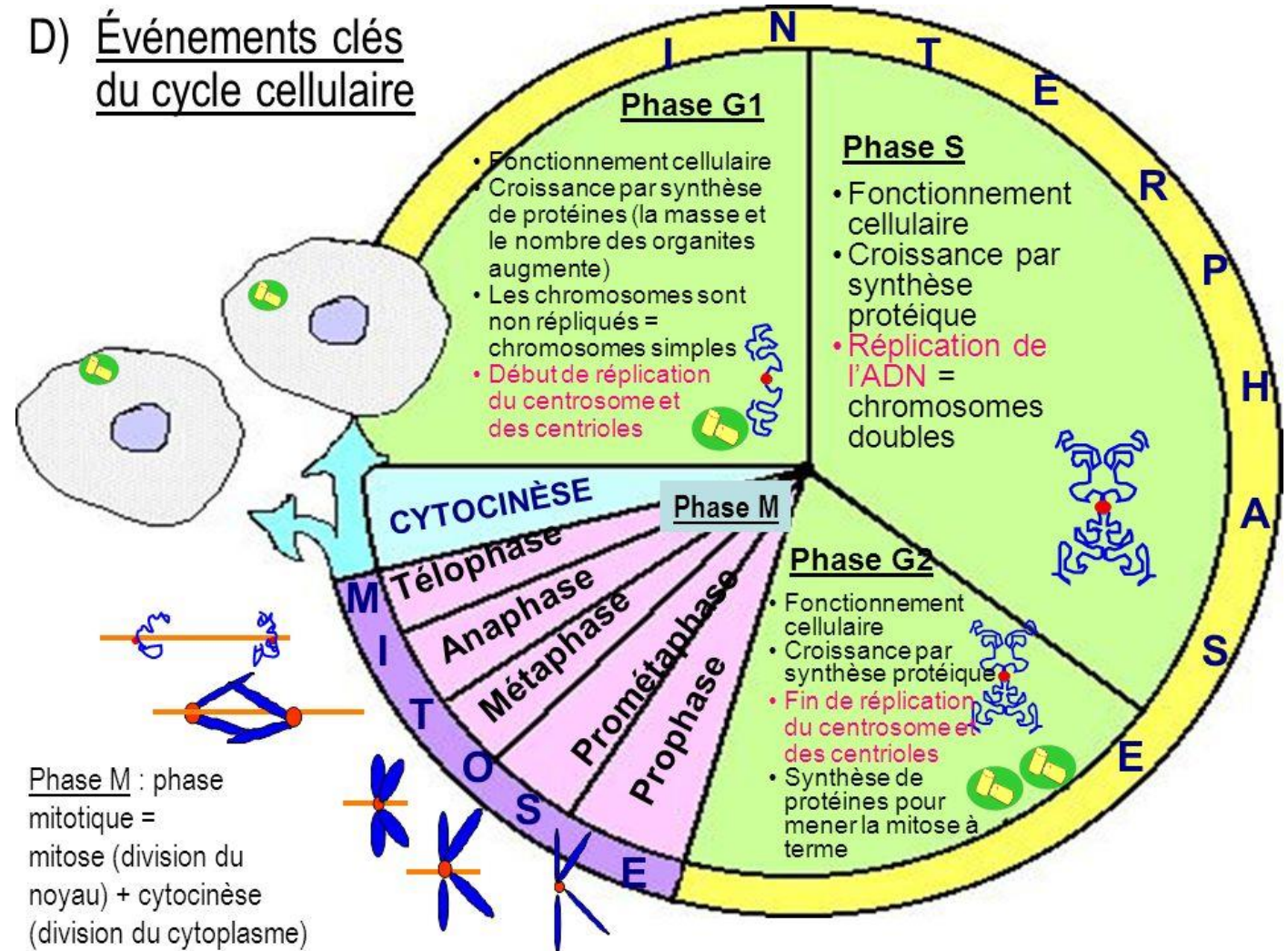
- **mutations ponctuelles** qui entraînent des variations très légères sur l'ADN et génèrent des polymorphismes, sans conséquence dans la plupart des cas. On dit que la mutation est silencieuse. Cependant, il est à noter que des recherches sont en cours pour élucider le rôle de certains polymorphismes dans la survenue, par exemple, des cancers bronchiques.
- **mutations ponctuelles plus complexes** entraînant des effets plus graves.
- Anomalies plus importantes impliquant des gènes entiers comme des **délétions** (pertes) ou des **translocations** (échanges) de chromosome ou de parties de chromosome.

# RAPPELS SUR LE CYCLE CELLULAIRE

Le cycle cellulaire comprend 2 périodes :

- **L'interphase**, constituée de 3 phases :
  - **G1** : phase de **croissance cellulaire** et d'activités métaboliques normales.
  - **S** : phase de la **réplication de l'ADN** (la quantité d'ADN est **doublée** en vue de la mitose)
  - **G2** : phase **préparant la mitose** (synthèses d'enzymes, d'organites...)
- **La phase M** :
  - **La mitose** = division du noyau
  - **La cytokinèse ou cytotédièrese** = division du cytoplasme

## D) Événements clés du cycle cellulaire



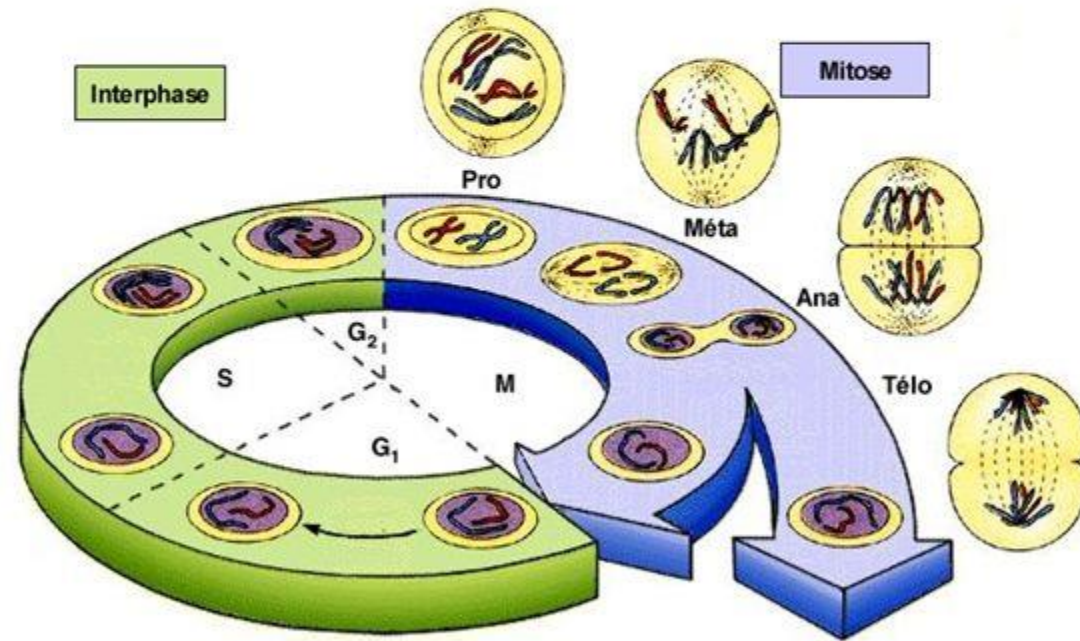
Centromère : sa fonction est d'en assurer la ségrégation lors des divisions cellulaires. Le centromère est le point de fixation du chromosome sur le réseau mitotique.

# ÉTAPES DE LA MITOSE

---

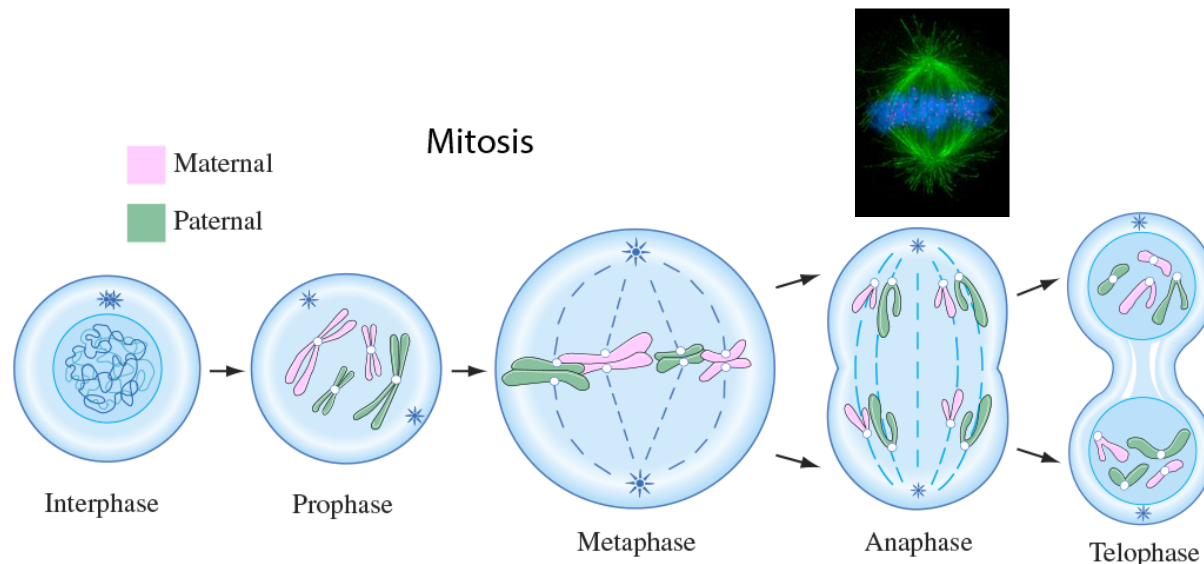


- Interphase
- Prophase
- Métaphase
- Anaphase
- Télaphase

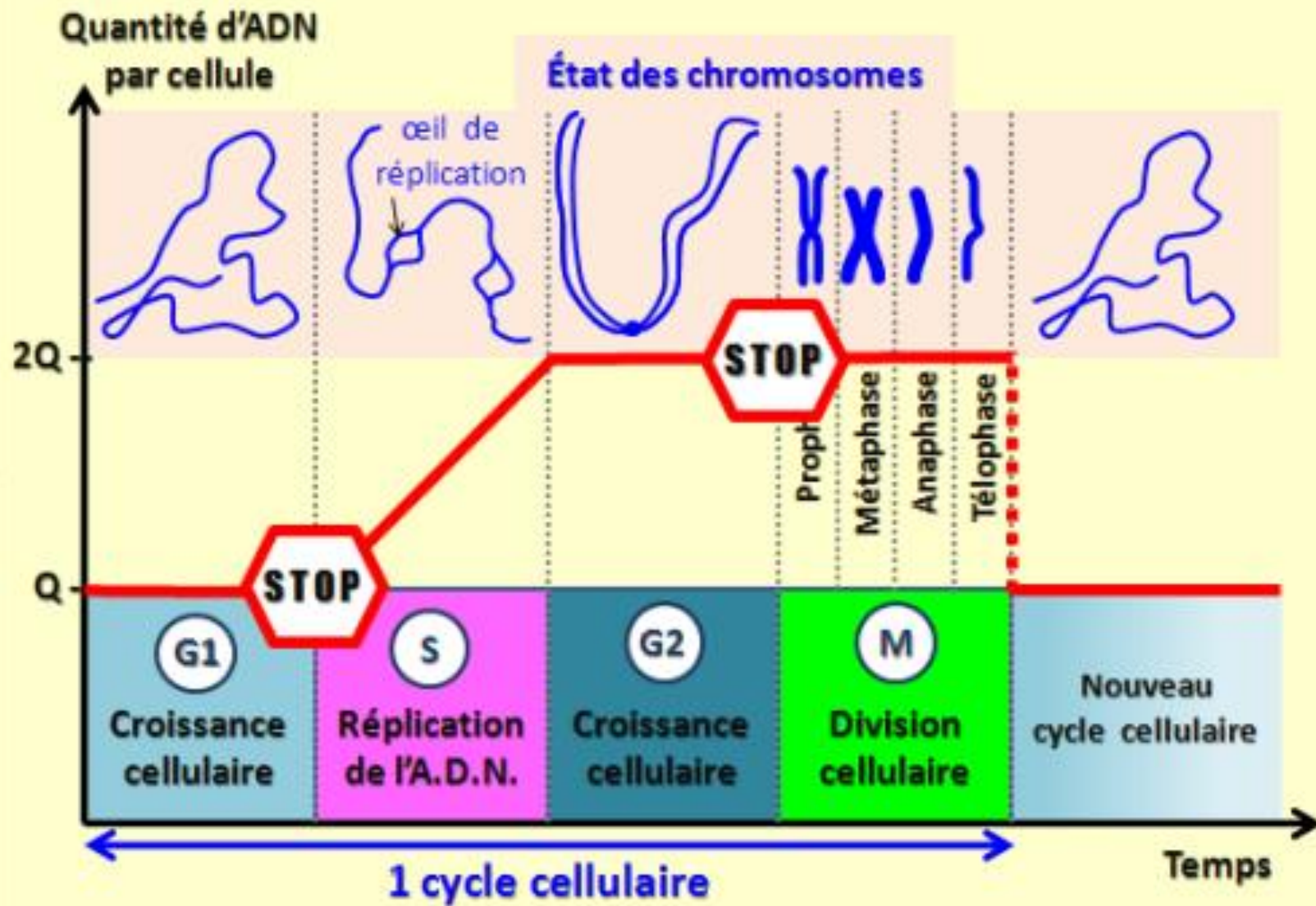


## La mitose : 4 phases

- **Prophase** : la chromatine **se condense** et les **chromosomes sont dupliqués** (avec 2 chromatides) apparaissent.  
Les microtubules du cytosquelette se réorganisent en **fuseau mitotique**.
- **La métaphase** : Les chromosomes sont **très condensés** = chromosomes métaphasiques et **organisés en plaque métaphasique**
- **L'anaphase** : clivage du centromère et partage des chromosomes dupliqués en **2 lots identiques de chromosomes simples chromatides** qui migrent vers les pôles opposés.
- **La télophase** : le fuseau disparaît, les **chromatides se décondensent**.  
La membrane nucléaire se reforme.

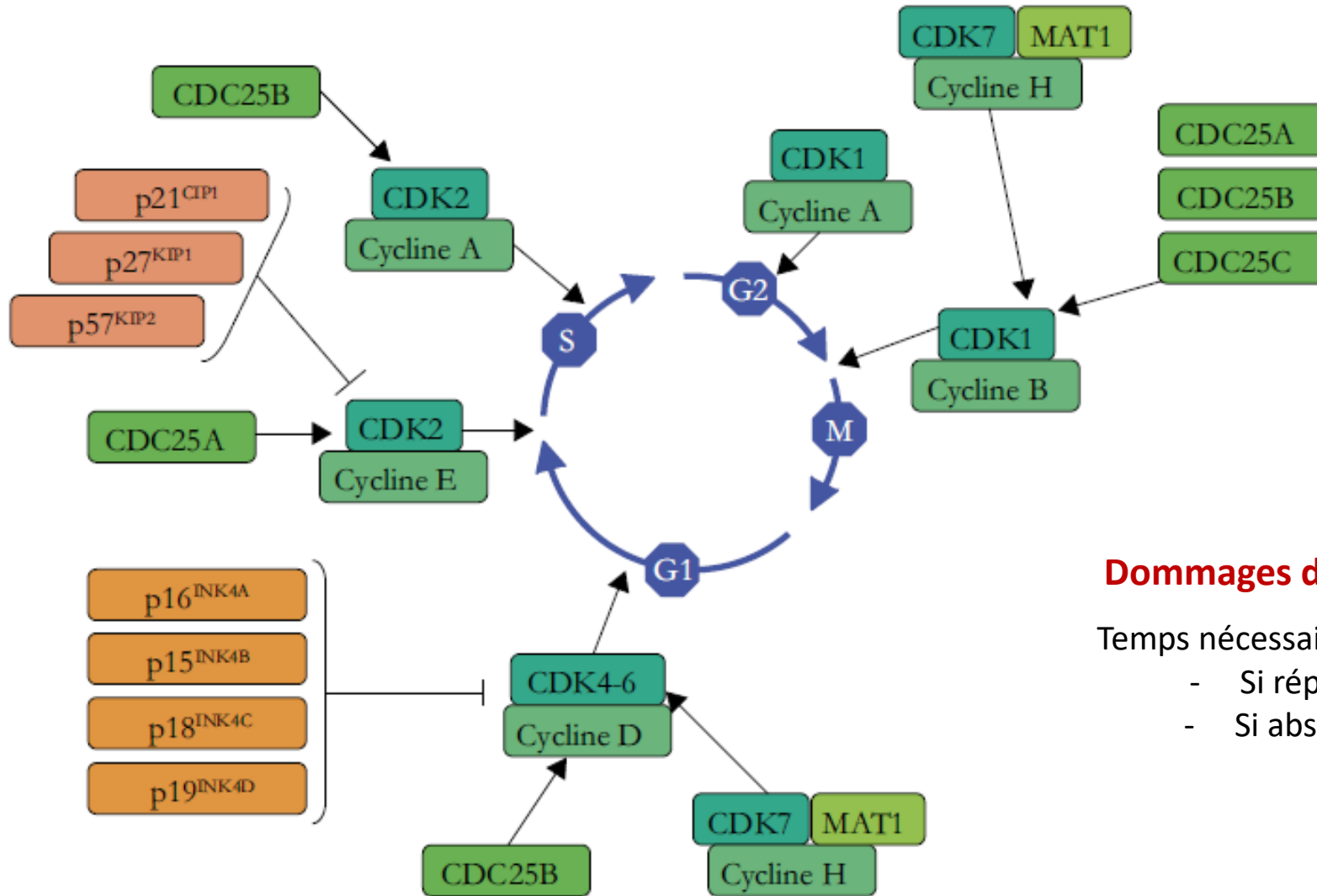


# Le cycle cellulaire ~ schéma bilan





## Schéma simplifié de la régulation du cycle cellulaire

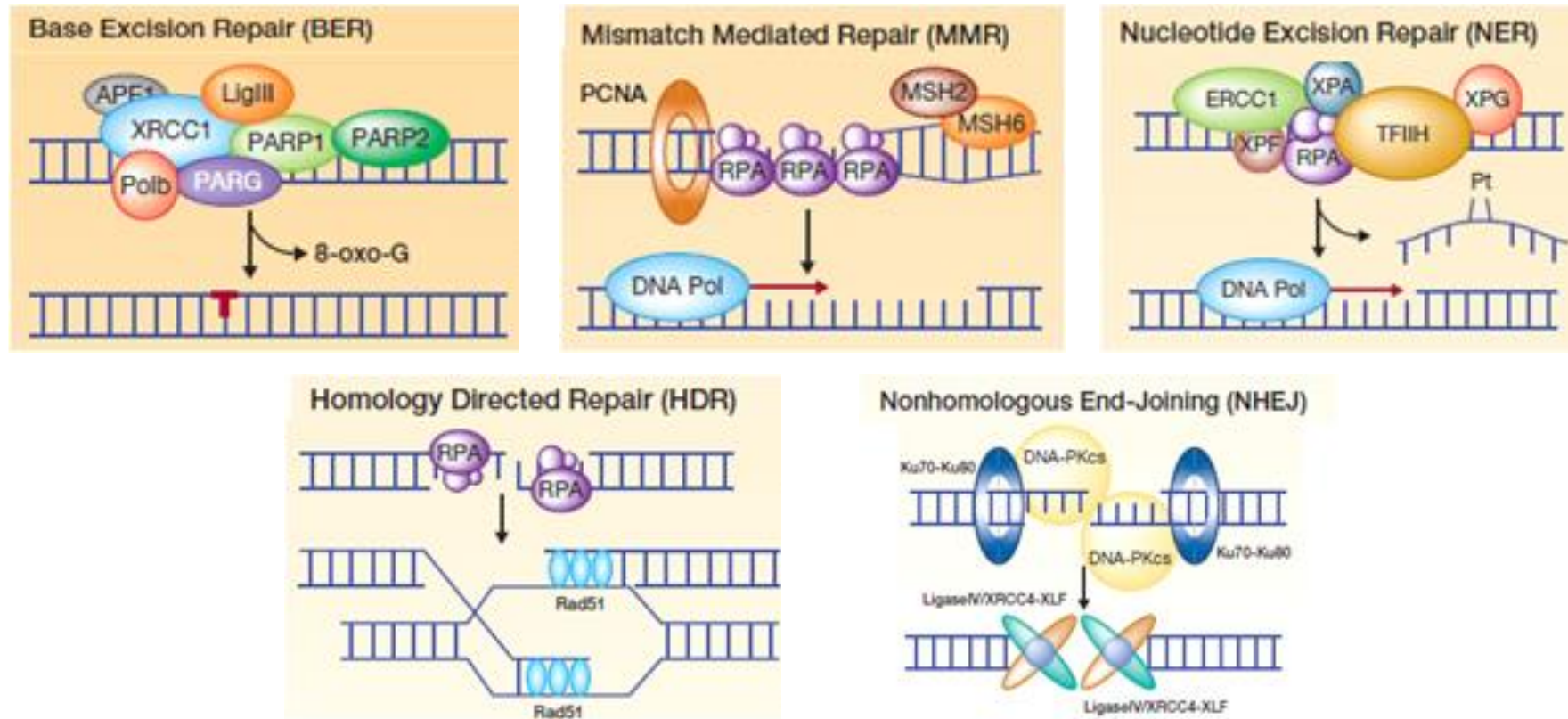


**Dommages de l'ADN → arrêts du cycle cellulaire**

Temps nécessaire à la cellule pour réparations de lésions

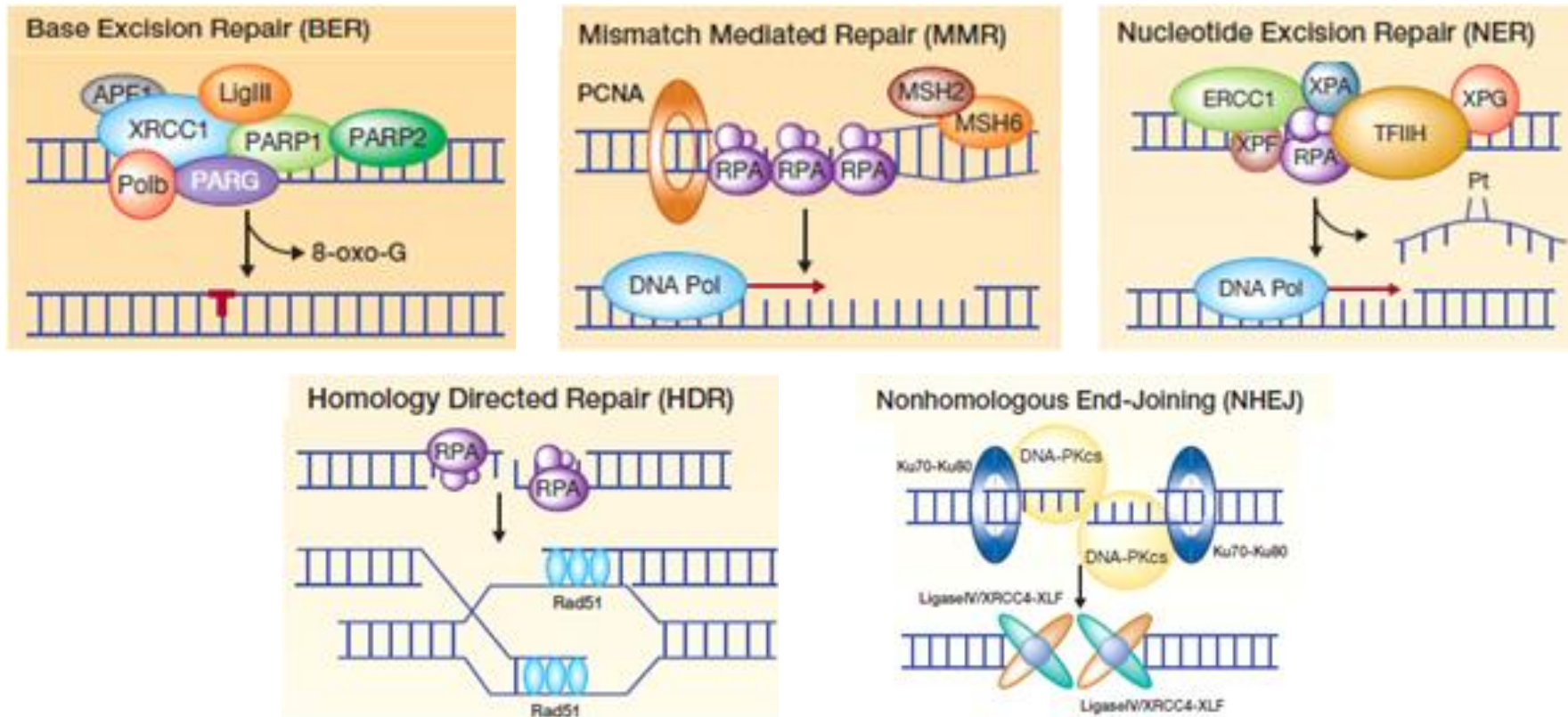
- Si réparation effectuée : **survie cellulaire**
- Si absence de réparation : **mort cellulaire**

## 5 grands mécanismes de réparation de l'ADN : complexes constitués de plusieurs protéines



### ➤ Réparations des cassures simple brin de l'ADN (CSB)

- **BER (Base Excision Repair)** : intervient dans réparation CSB + dommages oxydatifs de l'ADN. Complexe protéique constitué de PARP
- **MMR (Mismatch Mediated Repair)** : activée par la présence de bases mal appariées
- **NER (Nucleotide Excision Repair)** : capable réparer les différents adduits de l'ADN



## ➤ Réparations des cassures double brin de l'ADN (CDB)

- **HDR (Homology Directed Repair)** : recombinaison homologue de l'ADN

Mécanisme lent car utilise le chromosome homologue non-endommagé pour assurer une réparation fidèle de la lésion.

- **NHEJ (Non Homologous End-Joining)** : recombinaison non-homologue de l'ADN

Permet la jonction entre les extrémités de la cassure. Mécanisme rapide mais manque de fidélité → risque d'insertion ou de délétion de quelques nucléotides lors de la jonction. Fait intervenir DNA-PK

Des points de contrôle sont programmés entre chaque phase du cycle cellulaire, afin de vérifier que le processus en cours se déroule de façon normale.

C'est l'occasion pour la cellule d'identifier la survenue d'éventuelles anomalies dans son cycle cellulaire et de déclencher soit une action de correction de ces erreurs, soit son autodestruction (apoptose).

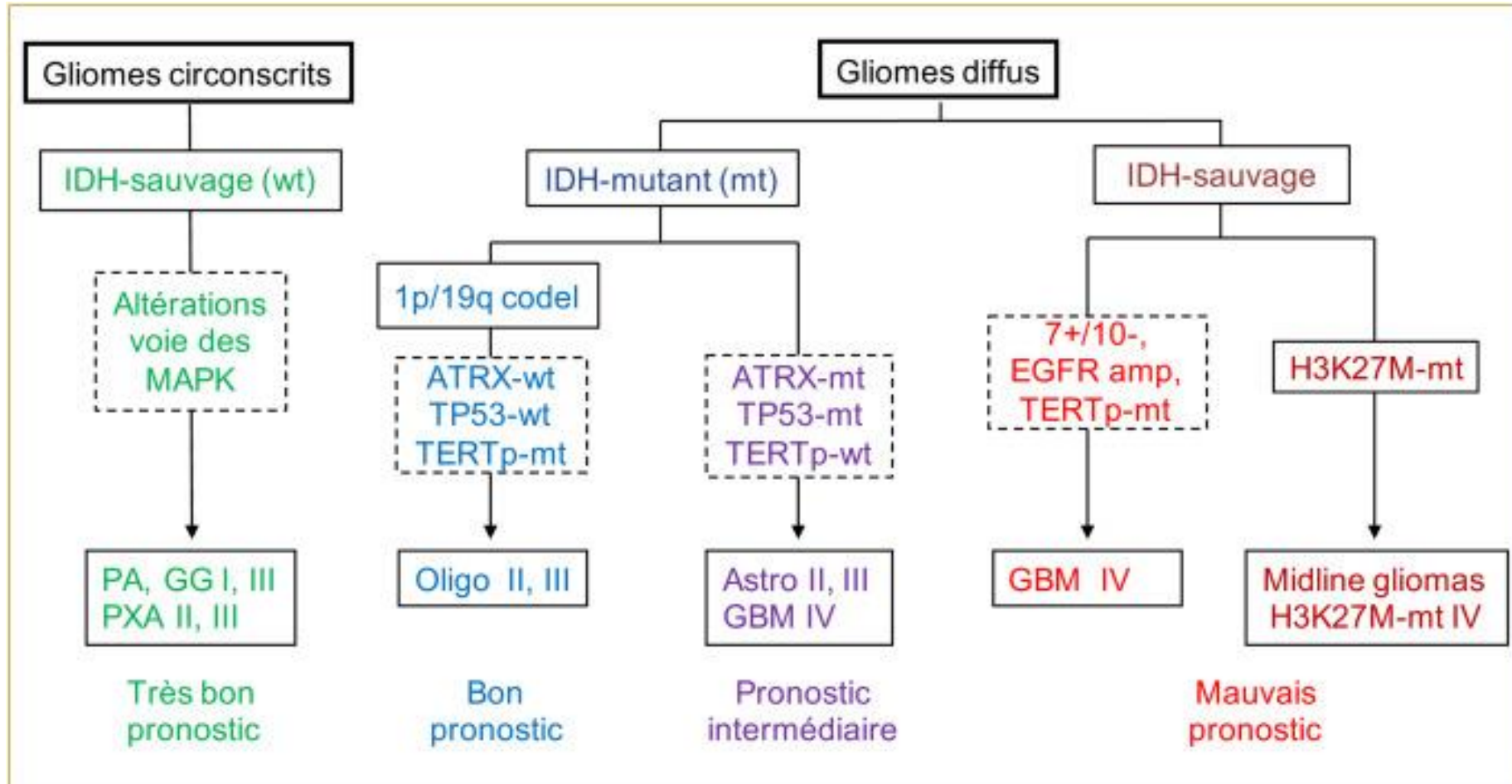
**Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent. C'est cette accumulation au fil des divisions qui est à l'origine du cancer. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.**

Les anomalies qui se produisent sont des mutations génétiques, engendrées par des erreurs lors de la réplication - ou reproduction - de l'ADN, et donc des gènes, lorsque la cellule se divise.

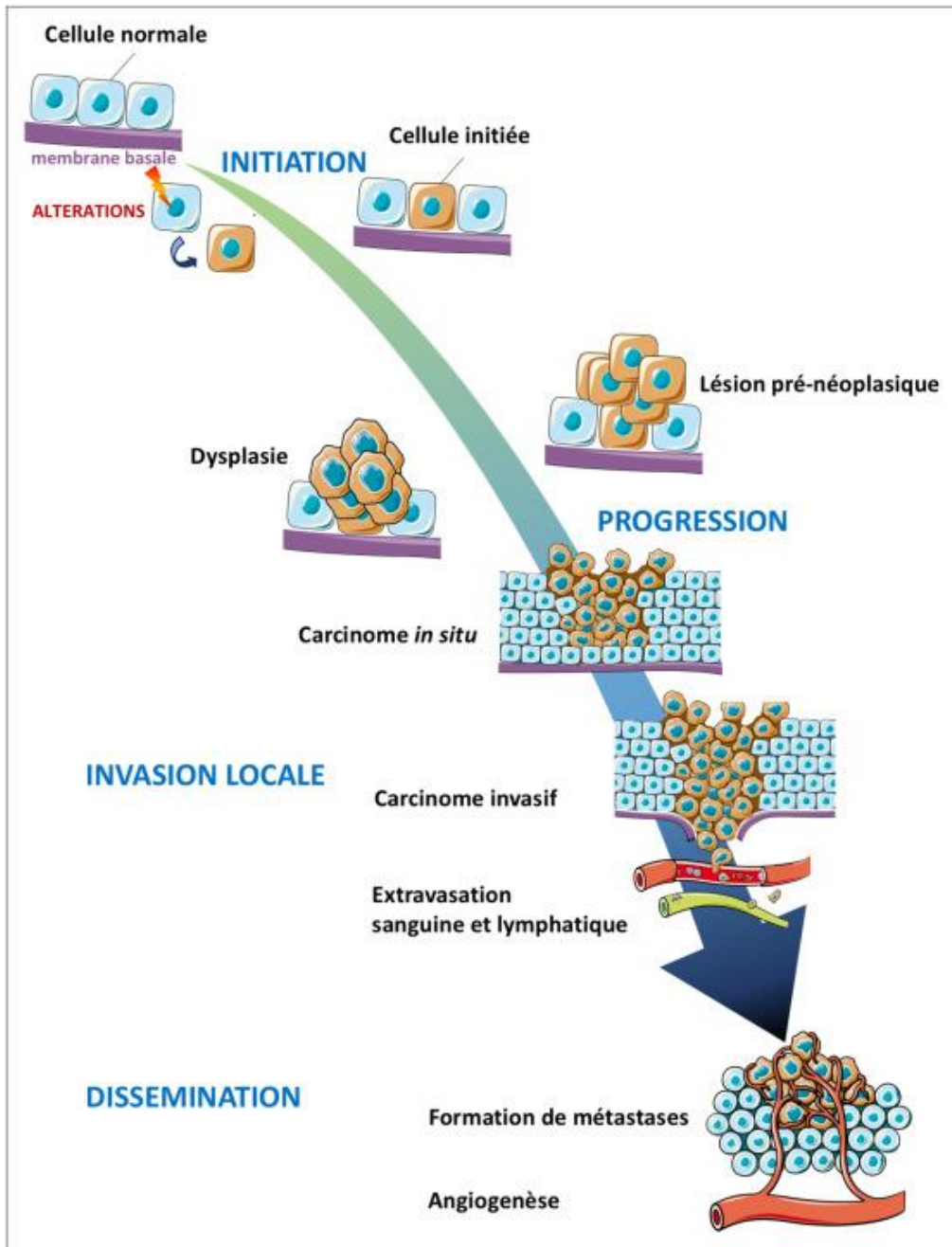
### **CARCINOGENESE = TUMORIGENESE**

- > Mutations de l'ADN
- > Dérégulations du cycle cellulaire
- > Dysfonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN
- > Mécanismes cellulaires intrinsèques de résistance à l'apoptose
- > Echappement à l'immunosurveillance de l'organisme

# Exemples de mutations fréquentes retrouvées dans les gliomes (tumeurs primitives du cerveau)



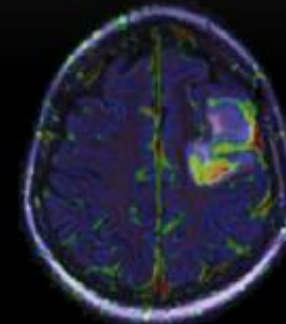
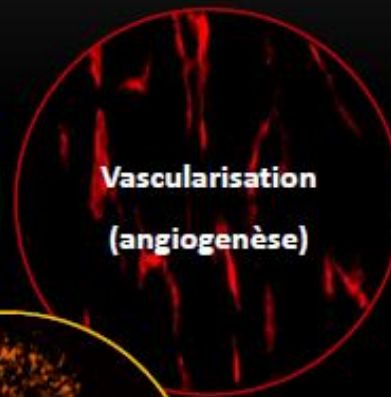
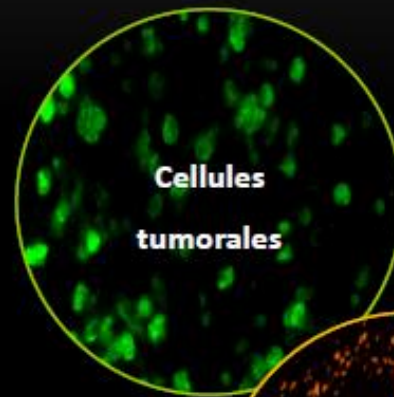
# Carcinogénèse : les différentes étapes successives



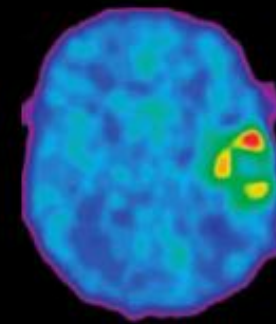
Différentes étapes du développement d'un cancer :

- **l'initiation**
  - **la promotion**
  - **la progression**
  - **l'invasion et la dissémination**
- Dans un premier temps, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule ; il en résulte une **transformation de cette cellule**.
- Dans un second temps, **la cellule transformée se développe et prolifère** en formant un groupe de cellules transformées identiques.
- Enfin, dans un troisième temps, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : **elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son caractère différencié** (son identité liée au tissu auquel elle appartenait).
- L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps où se forment les **métastases**.

Les tumeurs sont multicompartimentales :



Carte de CBV  
Rau et al., 2014

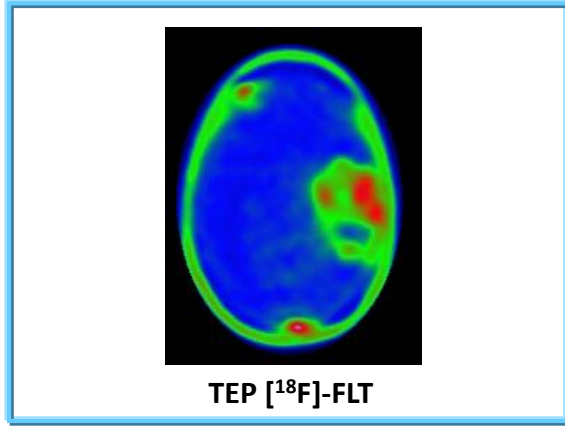


[<sup>18</sup>F]-FMISO  
Bruehlmeier et al., 2004

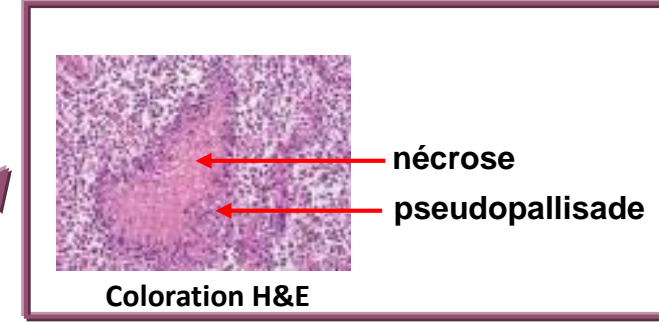
Intérêt de l'imagerie multimodale ?

# Physiopathologie des glioblastomes

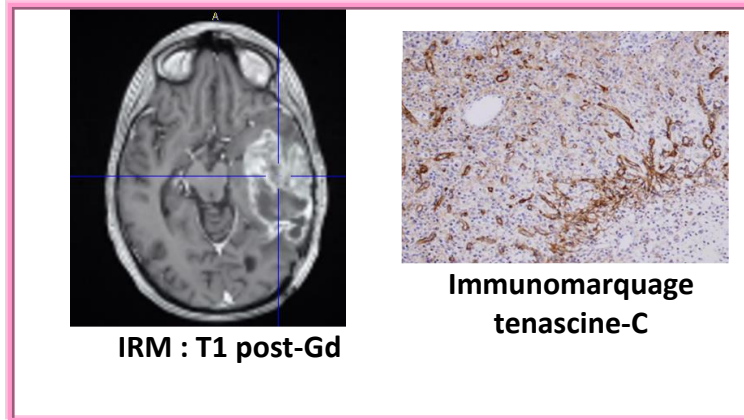
## Prolifération



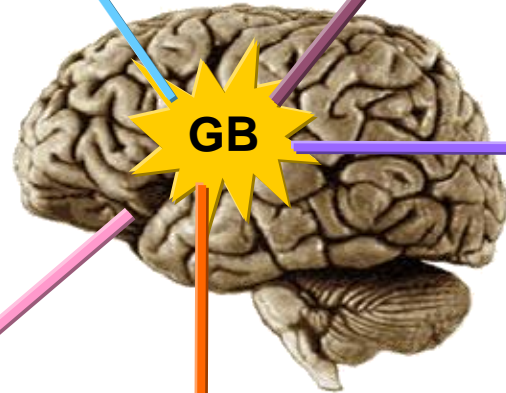
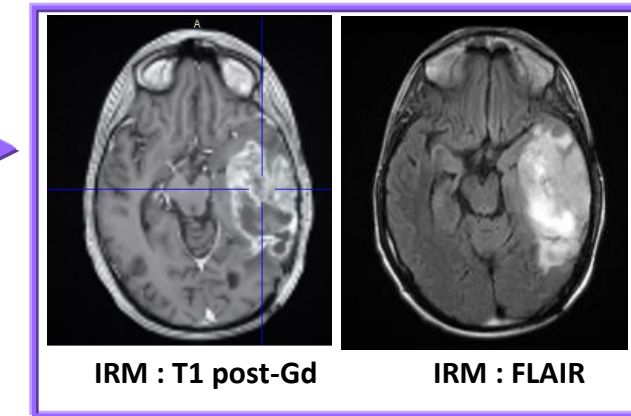
## Nécrose



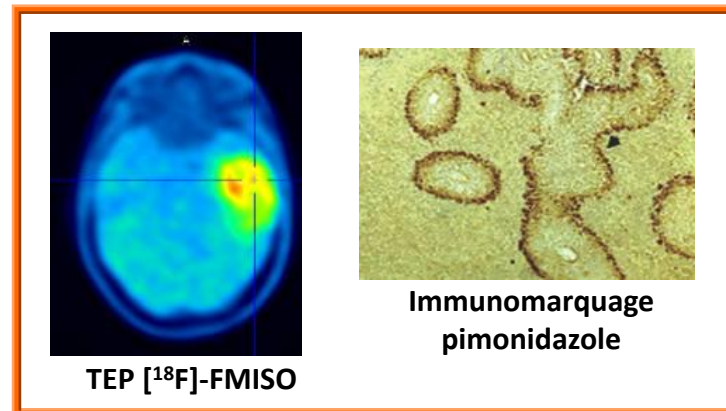
## Angiogenèse



## Invasion

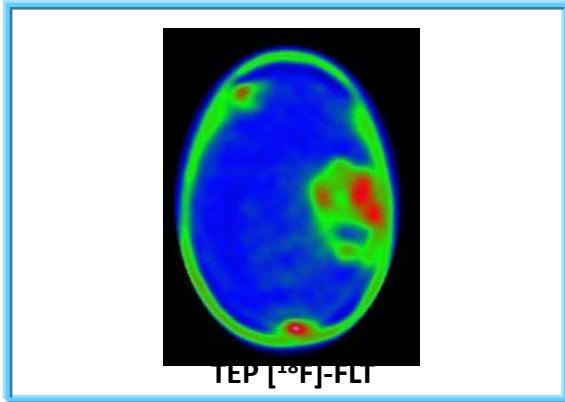


## Hypoxie





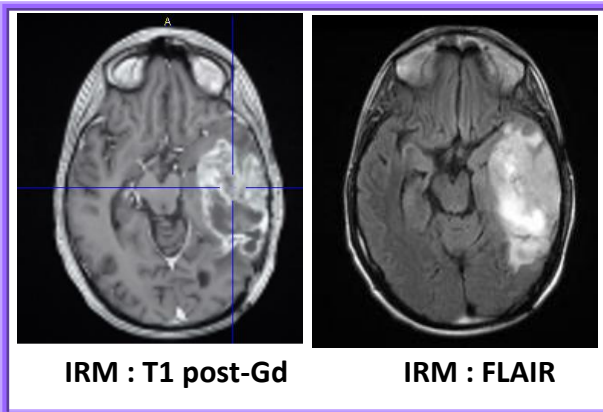
## Prolifération



Multiplication anarchique des cellules tumorales due à des altérations géniques

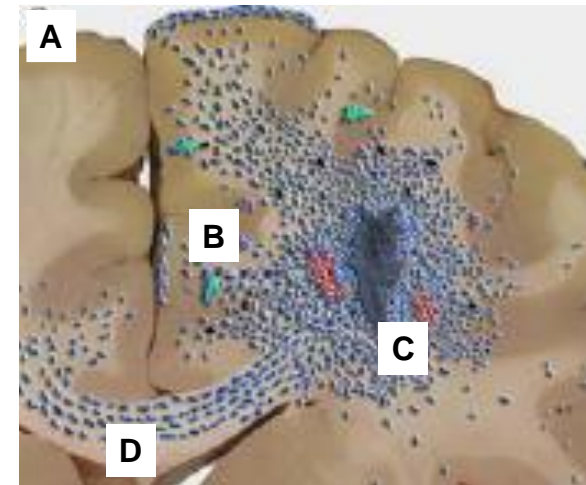
- Mutations (délétions) de gènes suppresseurs de tumeurs : p53, pRB, cyclines, CDK ...
- Mutations (amplifications) d'oncogènes : EGFR, PDGFR ...

## Invasion

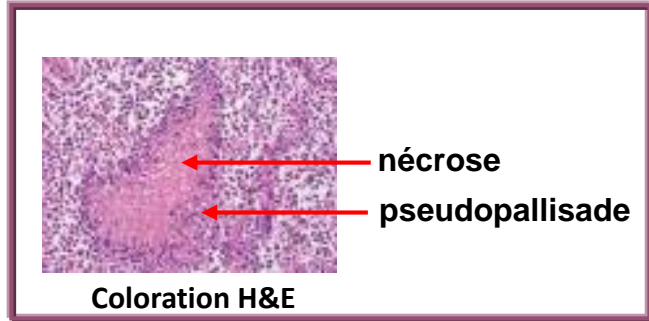


Capacité des cellules à envahir le tissu sain

- Invasion péri-tumorale (chimiotactisme) (B)
- Migration le long des fibres blanches (corps calleux) (D)



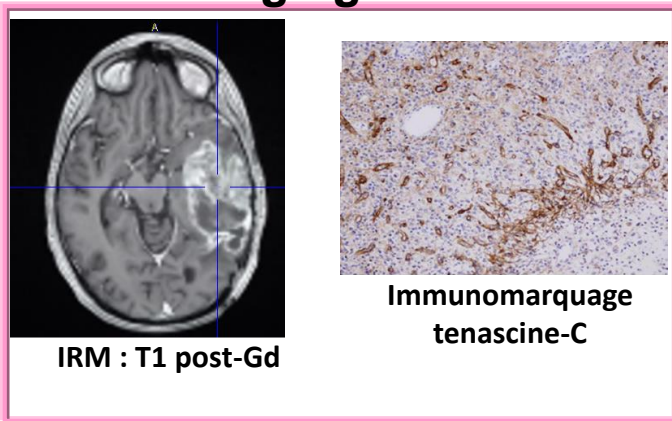
## Nécrose



**Mort cellulaire due à l'absence de vascularisation : absence d'O<sub>2</sub> et de nutriments**

→ Caractéristique anatomo-pathologique +++

## Angiogenèse

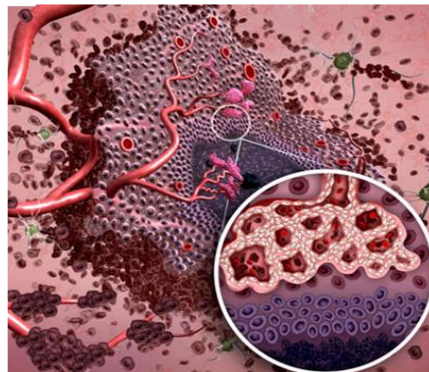


**Formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux pré-existants**

→ Diamètre +++ des vaisseaux

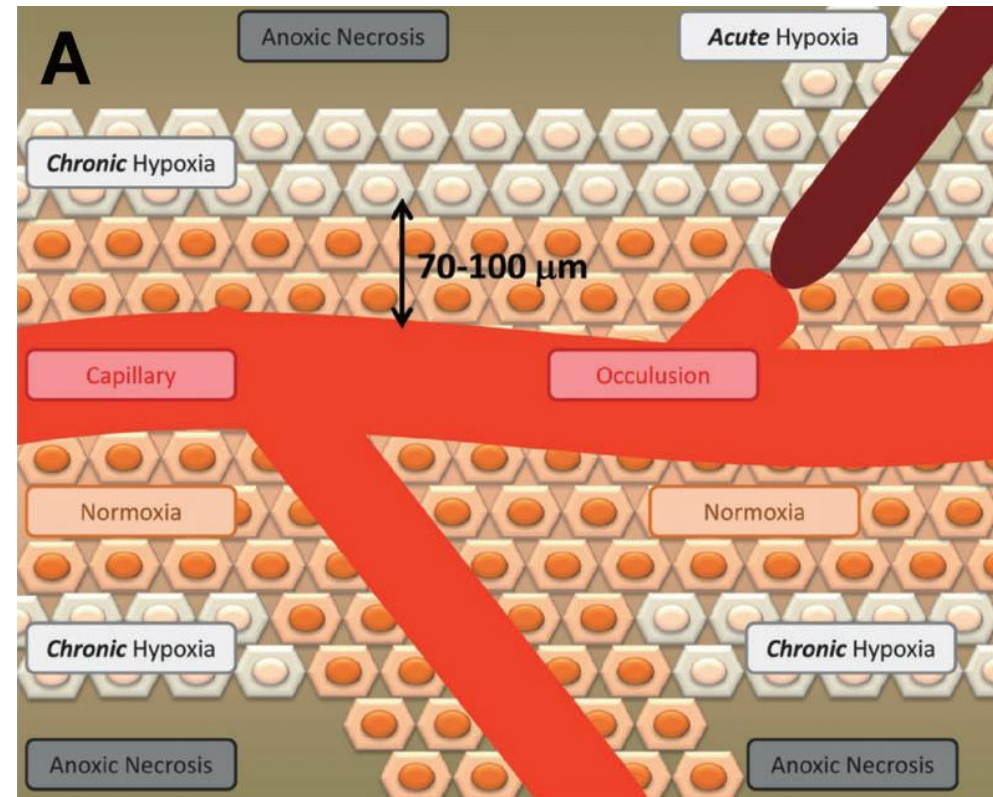
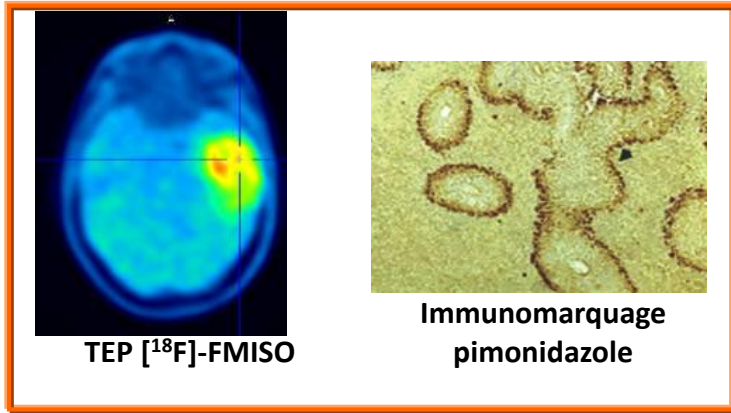
→ Structure anormale des vaisseaux

VEGF (vascular endothelial growth factor) : un acteur moléculaire +++ de l'angiogenèse



Prolifération microvasculaire

# Hypoxie



**Zones hypoxiques résultent d'un déséquilibre entre la demande et la consommation en O<sub>2</sub>**

→ GB : hypoxie sévère (0,1 à 0,5% O<sub>2</sub>) et hypoxie moyenne (0,5 à 2,5% O<sub>2</sub>) ≠ pO<sub>2</sub> cerveau = environ 8%

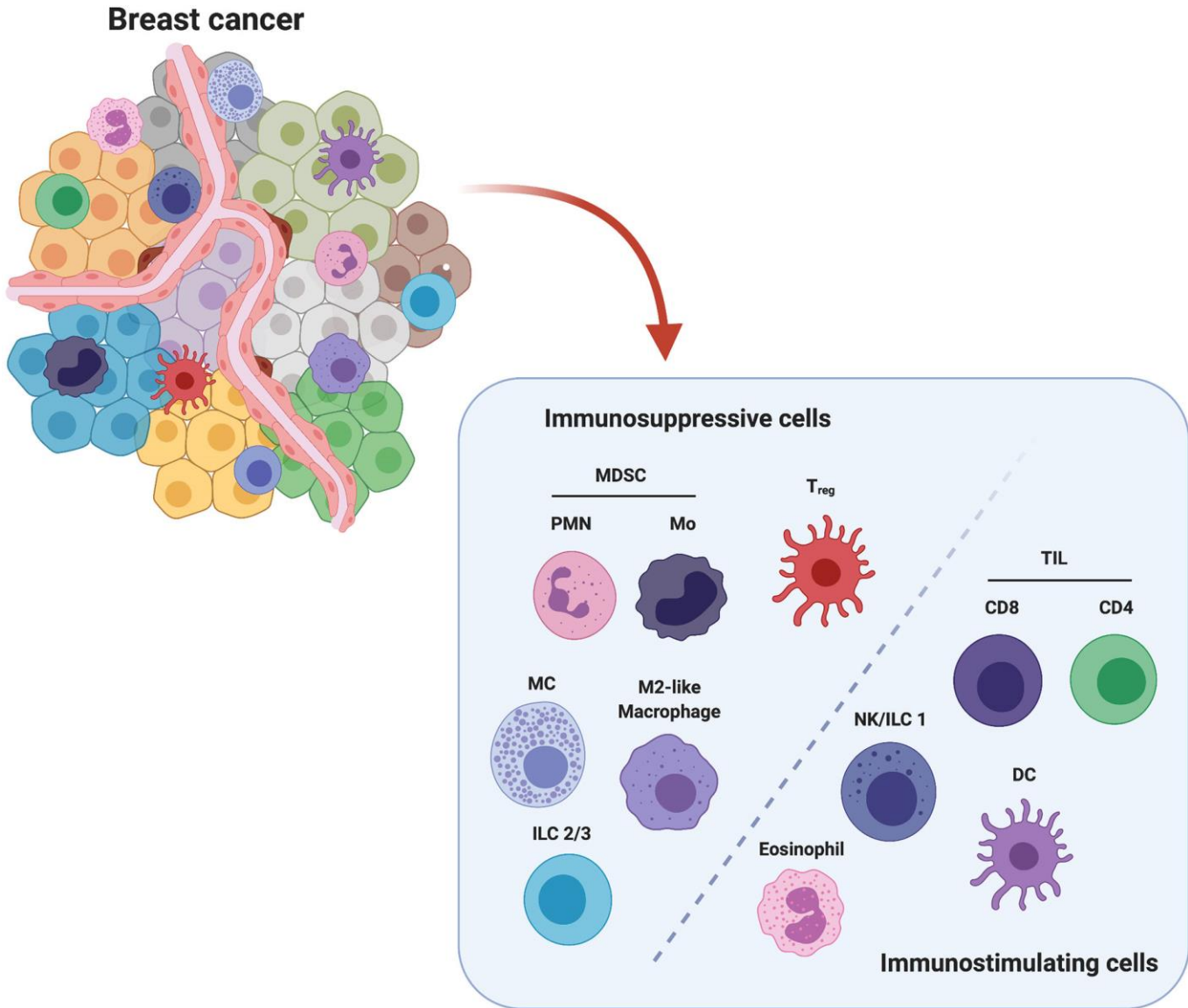
**Hypoxie chronique (continue)** : due à l'éloignement des vaisseaux (> 70  $\mu\text{m}$ )

**Hypoxie aigue (intermittente)** : due à la vascularisation tumorale anormale (structure et fonctionnement)

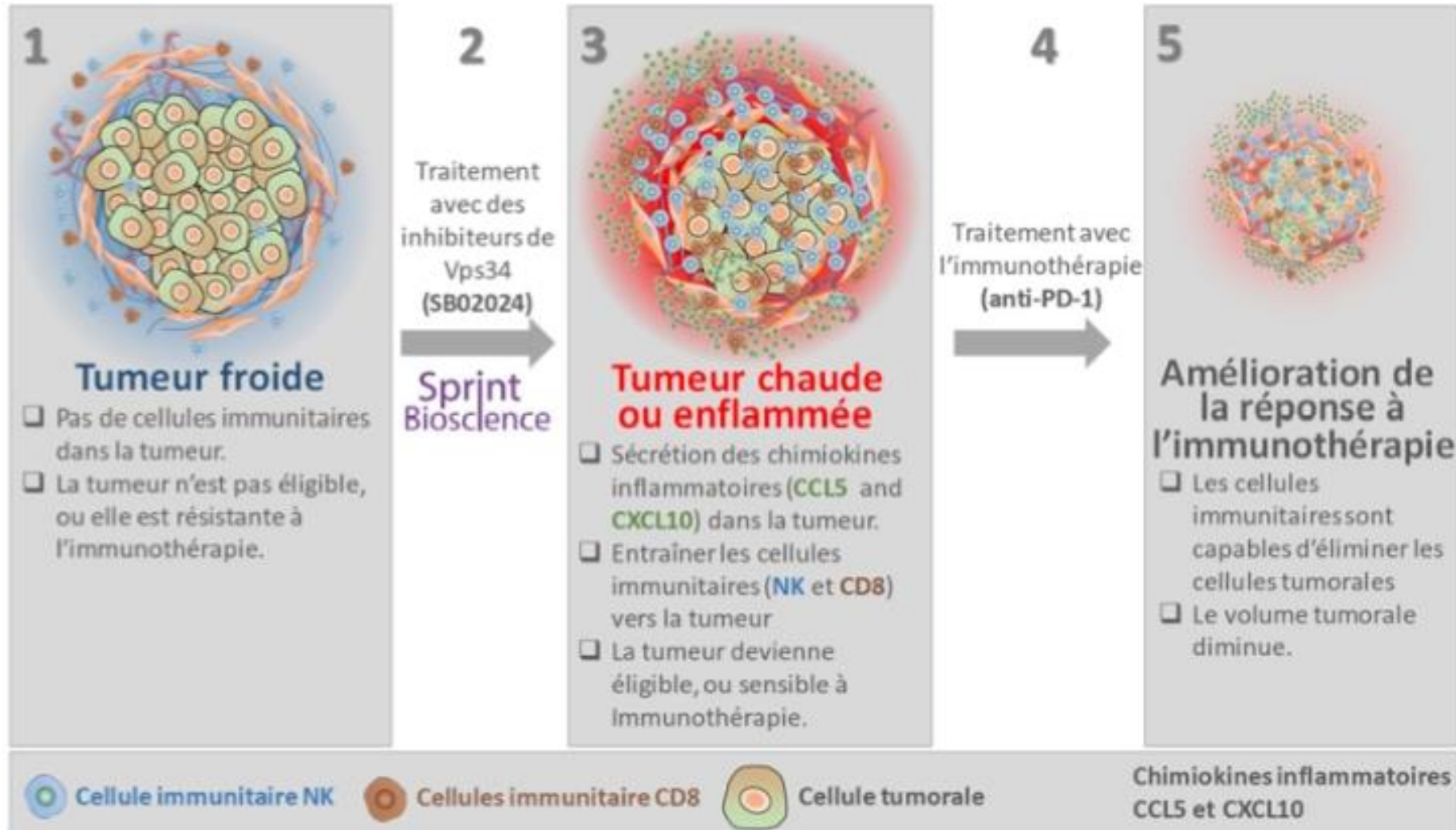
→ **Principale régulation moléculaire** : HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*)

*HIF-1* : Facteur de transcription permettant la synthèse de nombreux gènes (angiogénèse, invasion, prolifération, métabolisme glucidique...)

# Microenvironnement tumoral : système immunitaire

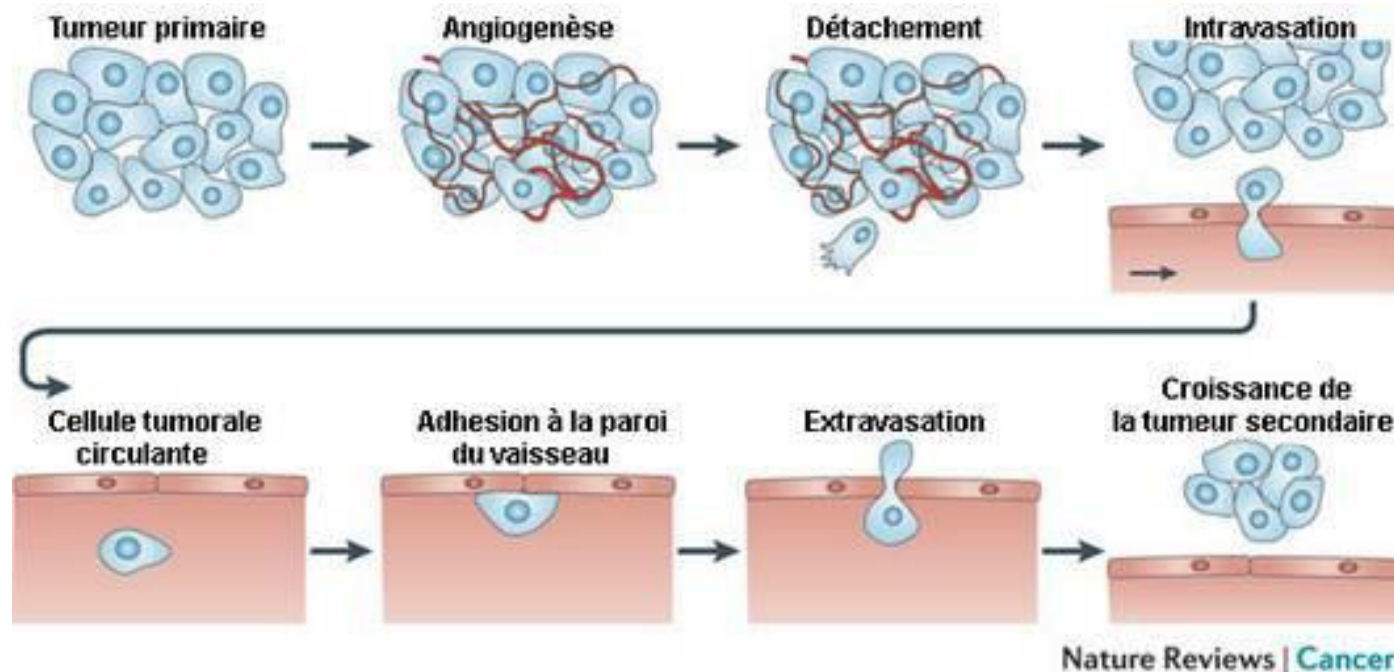


# Nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant l'immunité tumorale : l'IMMUNOTHERAPIE

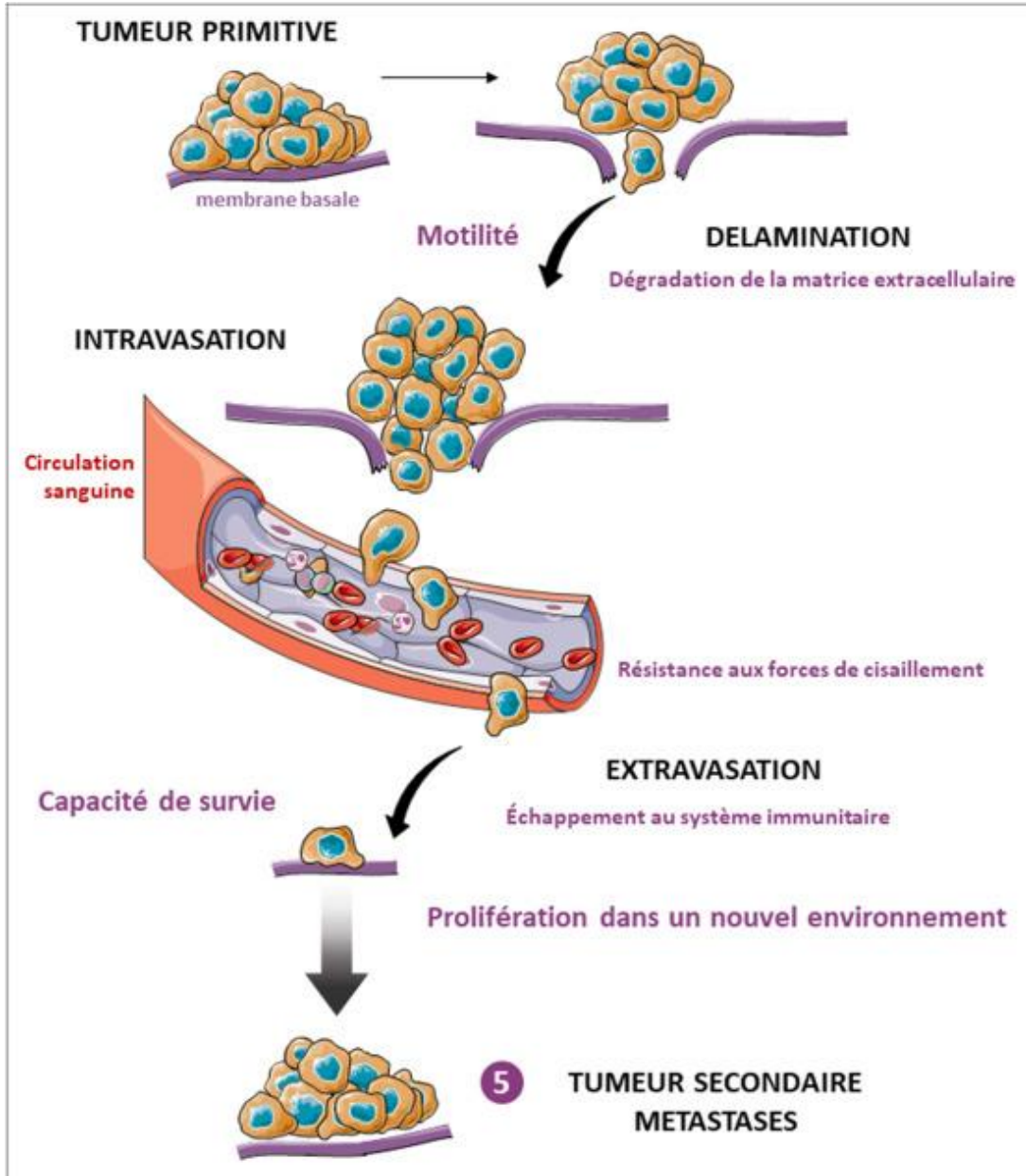


# Processus métastatique

- Historiquement, le terme métastase, du grec *metastasis* « je change de place », est apparu au xvi<sup>e</sup> siècle pour désigner les tumeurs secondaires à une tumeur primitive.
- Ce phénomène est individualisé en tant qu'objet de recherche à partir de 1889, date de la publication dans le *Lancet* par J. Paget de l'hypothèse « *seed and soil* » (graine et terre).
- **Le processus métastatique** = une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire (ou de plus grand ordre) non contigu et distant, au sein duquel ces cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différenciées.

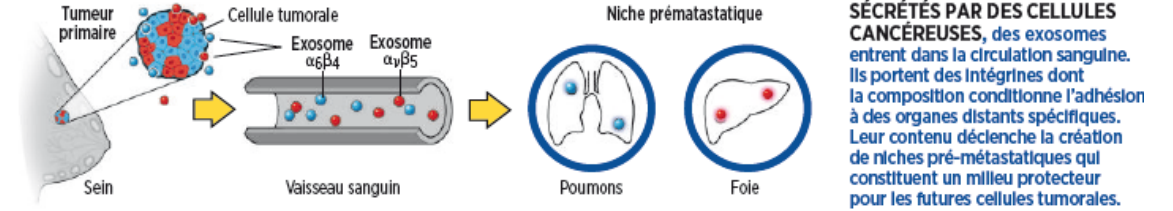


# Implication de la voie systémique dans la dissémination métastatique

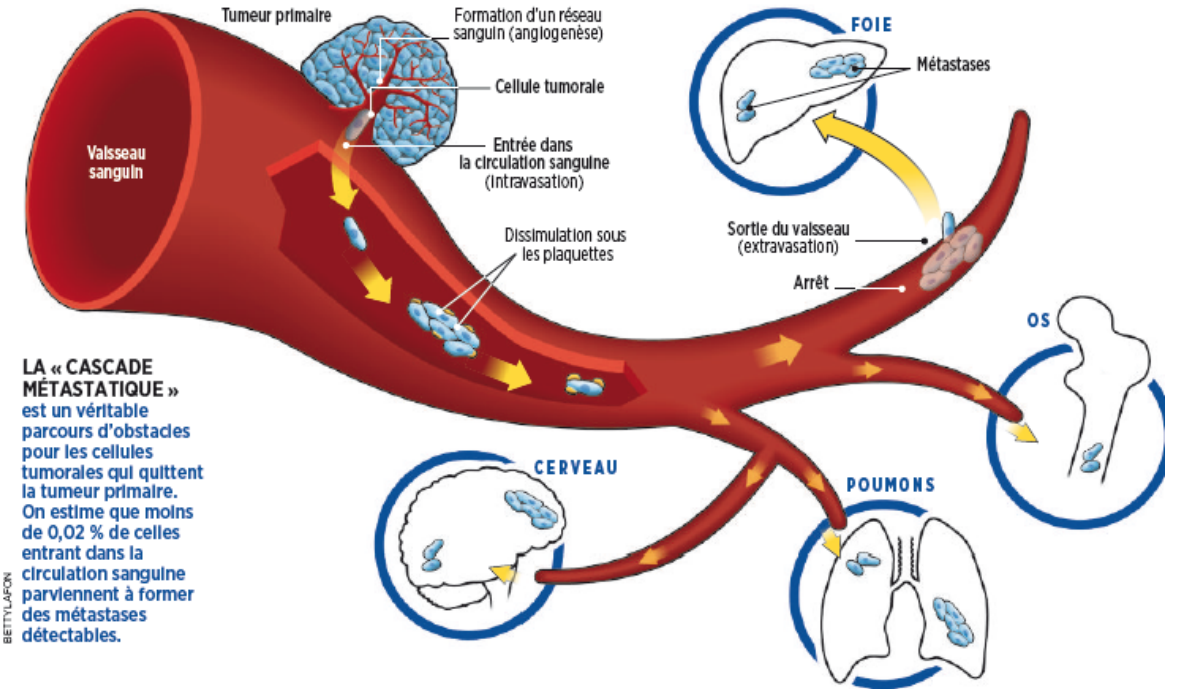


## La stratégie de la dissémination métastatique

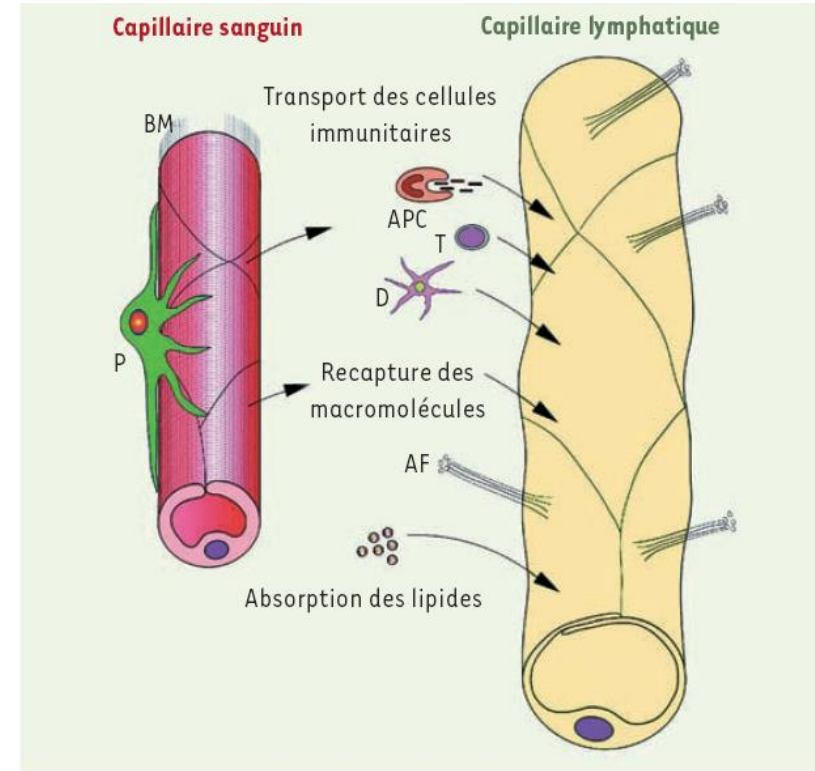
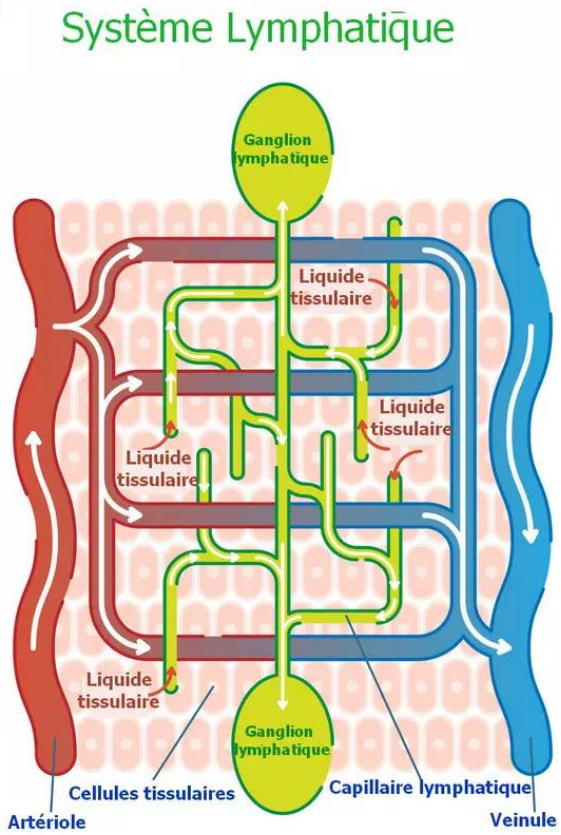
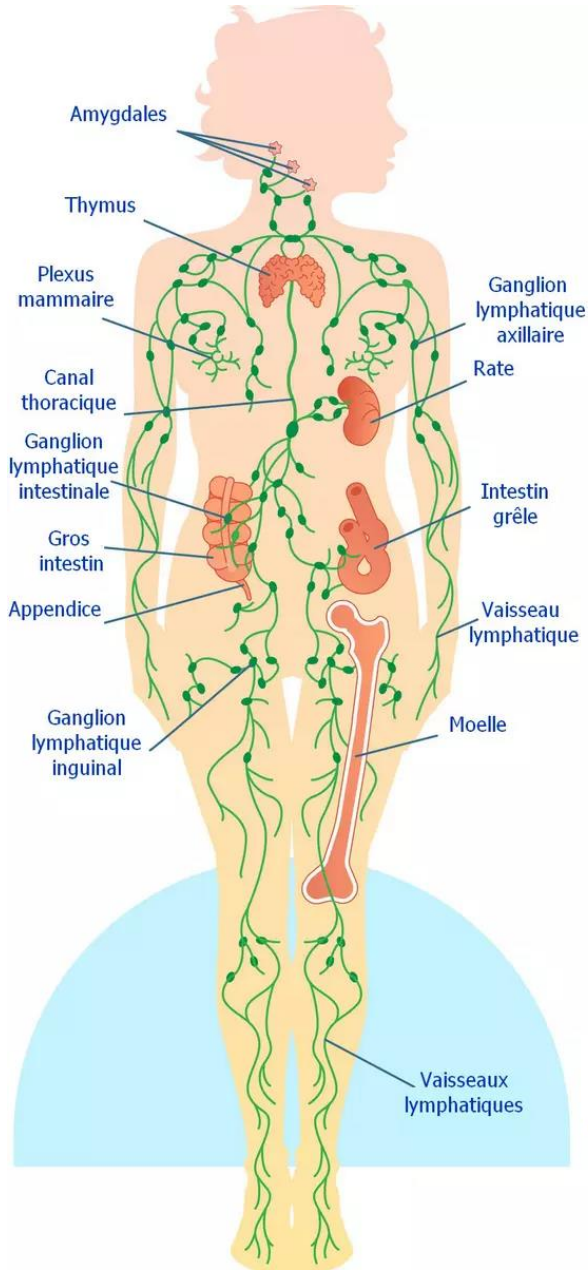
### 1 Les exosomes préparent le terrain



### 2 La troupe des cellules tumorales suit

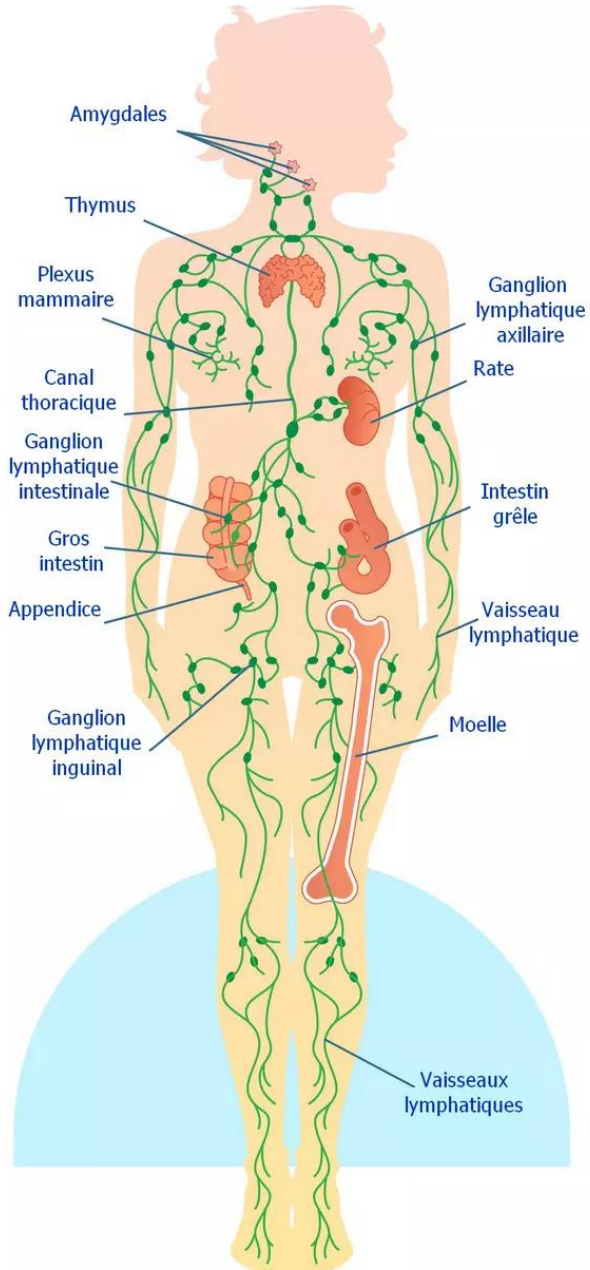


# Implication de la voie lymphatique dans la dissémination métastatique

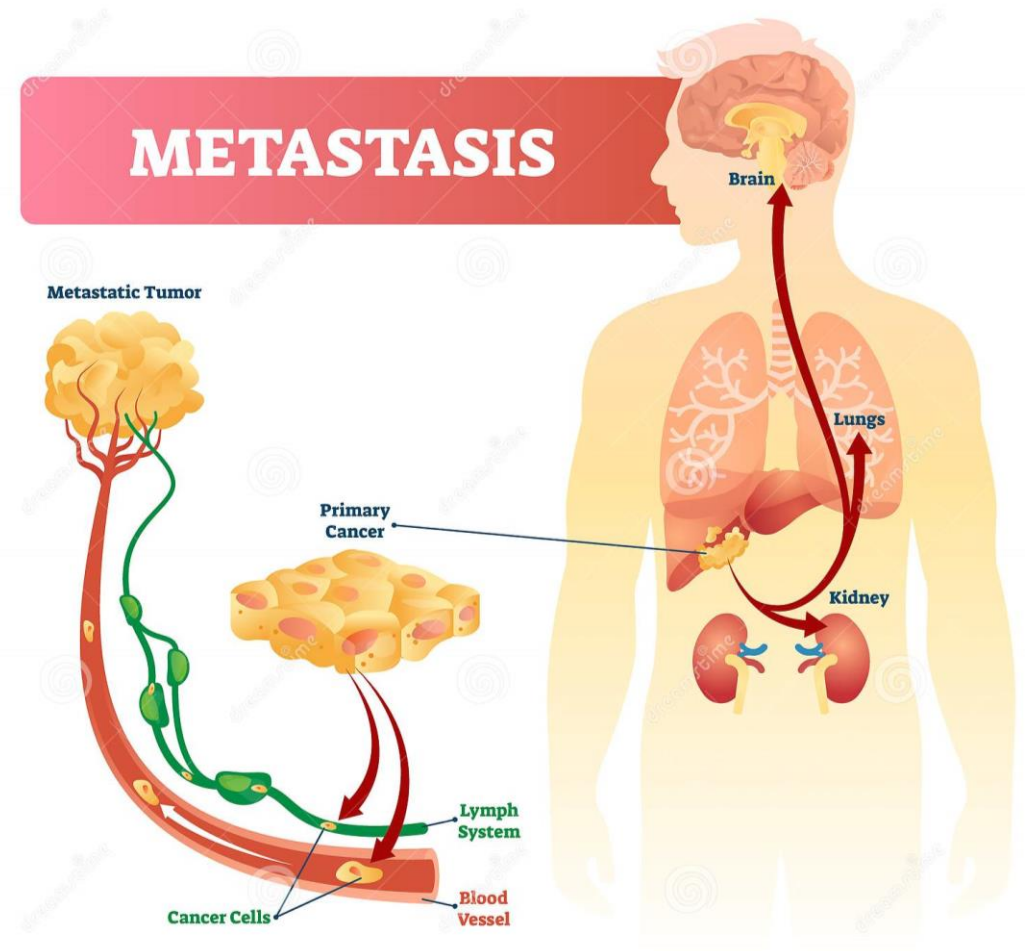
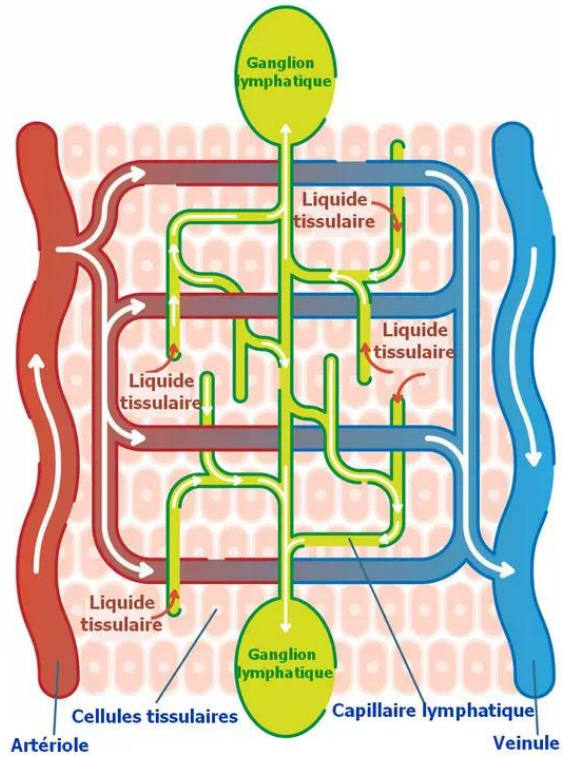




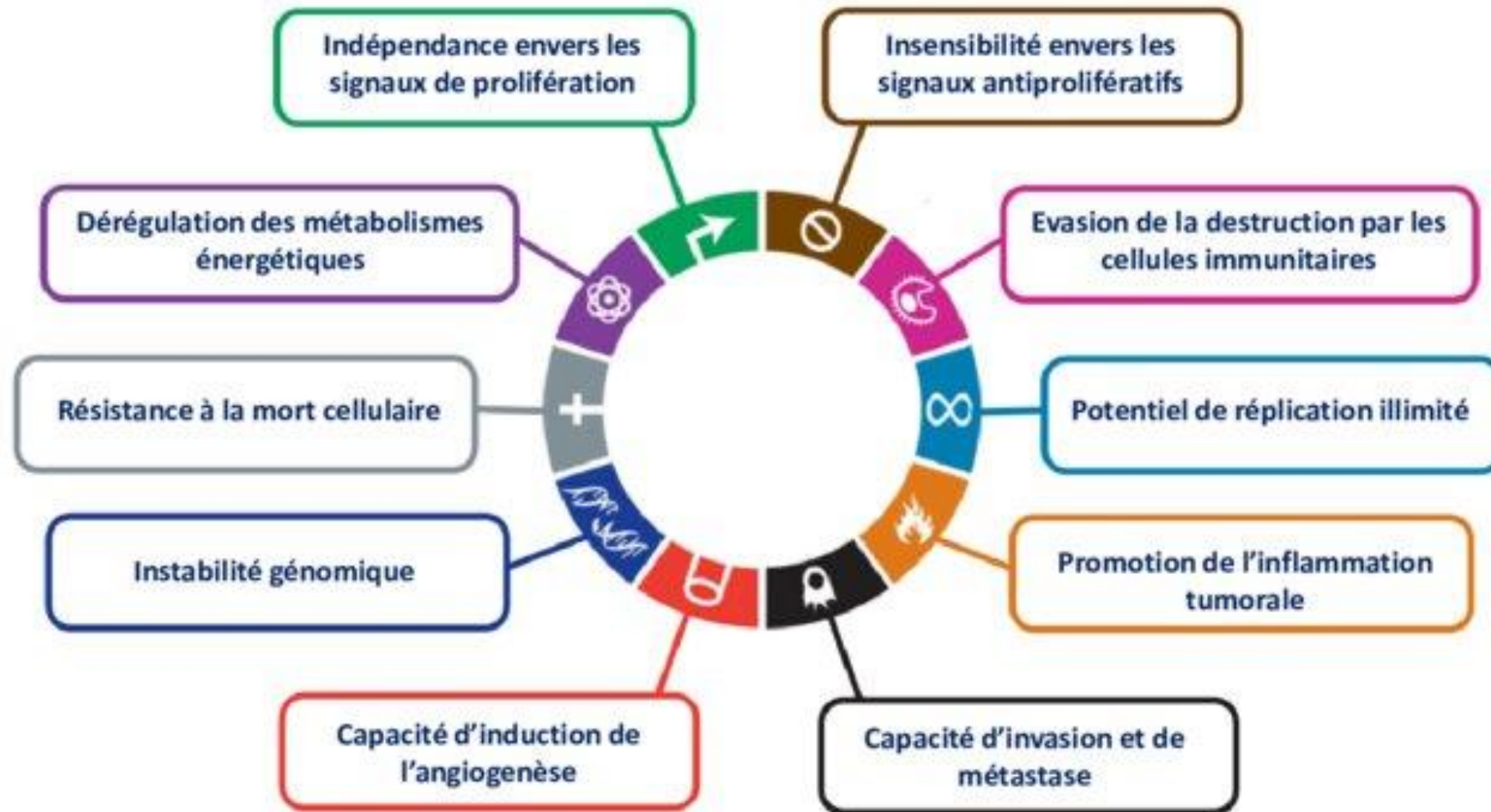
# Implication de la voie lymphatique dans la dissémination métastatique



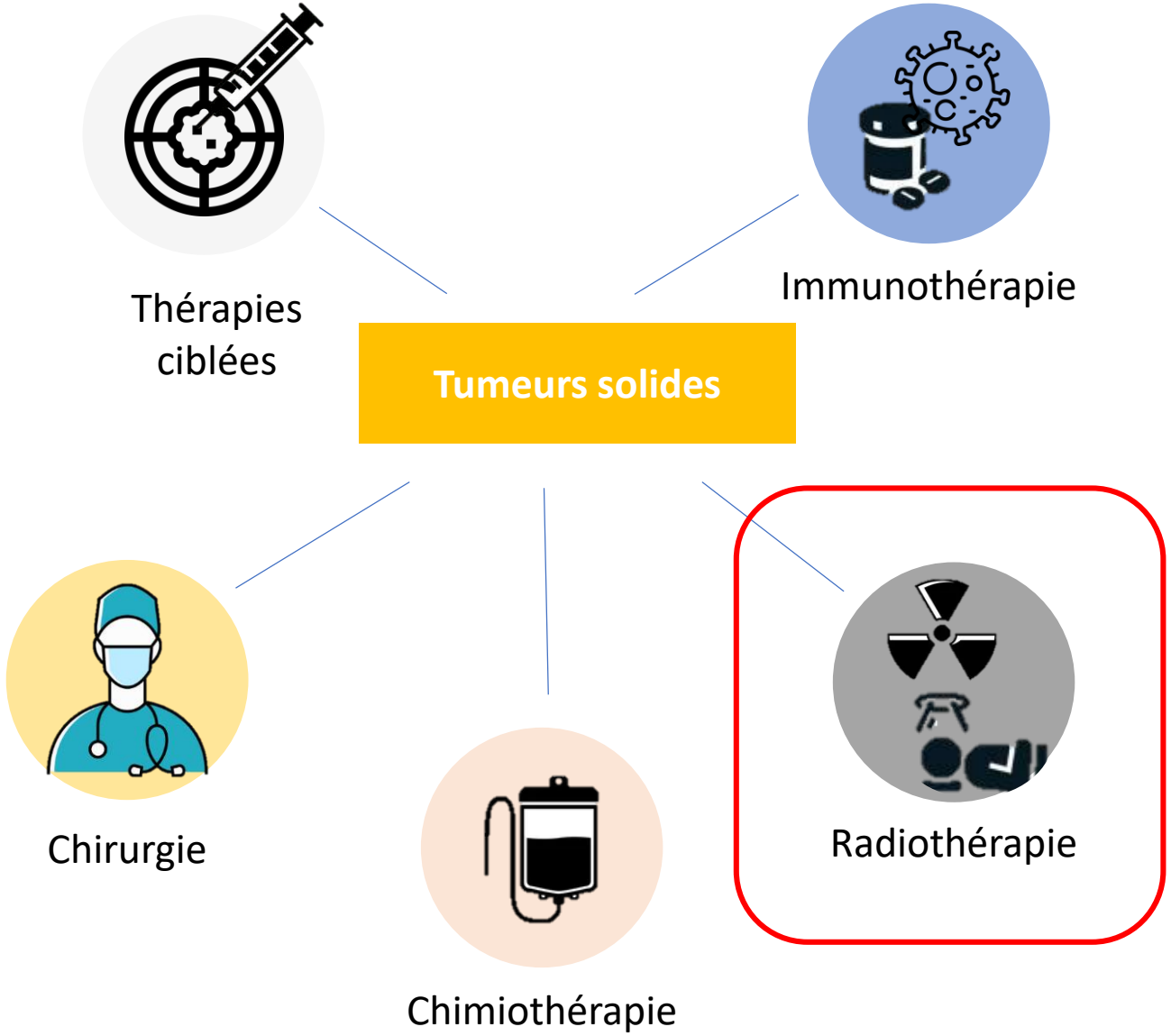
## Système Lymphatique



## Caractéristiques phénotypiques d'une cellule tumorale



# Les traitements du cancer





**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

[peres@cyceron.fr](mailto:peres@cyceron.fr)

[elodie.peres@unicaen.fr](mailto:elodie.peres@unicaen.fr)