

# Le processus de cancérisation

## Chapitre 7

### Cancérologie - Hématologie

S'il n'est pas toujours aisé de trouver une explication à l'apparition d'un cancer, certains facteurs de risque ont été clairement identifiés. Un facteur de risque ne conduit pas forcément à la formation de cancer, il a simplement été constaté une augmentation du nombre de cancers chez les personnes concernées.

#### D) Les facteurs de risque

##### 1) L'âge

Le risque de cancer **augmente avec l'âge** : une majorité de cancers est diagnostiquée entre 50 et 70 ans. La mortalité des cancers est aussi plus importante chez les personnes âgées (plus « fragiles »).

##### 2) Les comportements à risque

###### a) Le tabac

Au total, chaque année, le tabac tue en France 70.000 personnes. En supprimant le tabac, le taux de mortalité par cancers (mais aussi par maladies cardio-vasculaires ou respiratoires !!) serait notablement diminué.

On considère actuellement que le tabac est **responsable de** :

- **90% des cancers du poumon.**
- 50 à 70% des cancers de la bouche, de l'œsophage, du larynx (l'association tabac-alcool accroît le risque de ces cancers).
- 40% des cancers du pancréas.
- 30% des cancers de la vessie.

Le tabac pourrait aussi être impliqué dans le développement des cancers du rein, du col de l'utérus, de l'estomac, des voies urinaires et dans certaines leucémies.

La cigarette est la forme la plus nocive du tabagisme : le risque de cancer augmente avec le nombre de cigarettes fumées, la durée du tabagisme et le degré d'inhalation (si on avale la fumée ou non).

Les fumeurs de pipes et de cigares sont eux aussi exposés, mais dans des proportions moindres. Ces deux formes de tabagisme provoquent surtout des cancers au niveau de la bouche.

Arrêter de fumer est toujours bénéfique pour la santé quel que soit l'âge. Et **ne pas fumer est essentiel pour la prévention des cancers** : 3 cancers sur 10 pourraient ainsi être évités.

Les risques de mortalité par cancer diminuent au fur et à mesure que s'accumulent les années sans tabac. Il faut compter environ 15 ans pour que, chez les anciens fumeurs, les taux de risque de cancer se rapprochent de ceux des non-fumeurs. Aujourd'hui, un non-fumeur sur trois est un ancien fumeur. Mais l'idéal est de ne jamais commencer à fumer.

### **b) L'alcool**

Aujourd'hui, les différentes études sur la relation « alcool-cancer » n'ont pas mis en évidence de différence de risque en fonction du type d'alcool consommé (vin, bière, apéritifs ...). En revanche, elles ont permis de démontrer **l'action conjuguée particulièrement nocive de l'alcool et du tabac**.

La consommation d'alcool et de tabac accroît les risques de cancer des voies aéro-digestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage). Leurs effets se combinent et se multiplient.

### **c) L'alimentation**

**25 à 30% des cancers pourraient être liés à des facteurs alimentaires.** Mais il y a encore beaucoup d'incertitudes dans ce domaine : le rôle exact de l'alimentation dans la survenue d'un cancer n'est pas connu. Des programmes de recherche sont en cours et apporteront de nouveaux éléments dans les années à venir.

Mais à aujourd'hui, il semblerait qu'une alimentation déséquilibrée favorise malgré tout l'apparition de cancers :

- Une alimentation riche en graisses et l'obésité favoriseraient le cancer du sein.
- Une alimentation riche en graisses et pauvre en fibres contribuerait à l'apparition du cancer colique.
- Il existe également une corrélation entre la consommation excessive de viande et de poissons fumés, et le cancer de l'estomac et des voies aéro-digestives supérieures.

#### **d) L'exposition au soleil**

L'exposition au soleil **représente le principal facteur de risque des cancers de la peau.**

95% d'entre eux sont des cancers épithéliaux dont la fréquence en France est estimée, chaque année, à 200 nouveaux cas pour 100.000 habitants. L'épithélioma basocellulaire (85% des cancers de la peau) est directement lié à l'exposition solaire : il apparaît sur les parties du corps les plus exposées.

Un autre cancer de la peau, le mélanome, représente 5% des cas, mais sa fréquence est en constante augmentation. L'exposition solaire est aussi le facteur de risque numéro 1 de ce cancer. Les adultes à peau claire, porteurs de grains de beauté (naevus) et ayant eu des coups de soleil dans l'enfance, sont ceux qui ont le risque le plus important de développer un mélanome.

L'effet cumulatif des expositions au soleil est déterminant. A la naissance, chacun d'entre nous dispose d'un « capital soleil » qui correspond aux capacités de sa peau à supporter les expositions solaires : les peaux claires ont une capacité plus réduite que les peaux mates ou noires. Plus nous nous exposons au soleil, plus ce capital fond.

## e) L'utilisation de médicaments

Certains **traitements hormonaux ont un rôle cancérigène.**

Ainsi, le lien entre pilule et cancer gynécologique a fait l'objet de nombreuses études. Malgré quelques résultats contradictoires, le risque de cancers du sein semble négligeable et celui de cancers du corps de l'utérus semble nul chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux.

Toutefois, des études récentes ont conclu que les traitements hormonaux utilisés en cas de ménopause augmentent légèrement les risques de cancer du sein, notamment en cas d'utilisation prolongée.

Certains **traitements anti-cancéreux peuvent également induire d'autres cancers** qui sont alors dits secondaires ; le risque de cancer secondaire augmentant avec la dose reçue et la durée du traitement.

Ce risque, maintenant bien connu, a conduit les médecins à alléger le traitement chimiothérapique de certains patients afin de prévenir au maximum la survenue d'un second cancer.

### 3) Les virus

Différents virus peuvent être responsables du cancer. C'est le cas du virus d'**Epstein Barr** (favorisant les lymphomes), **de l'hépatite B et de l'hépatite C** (hépto-carcinomes), des **papillomavirus** (cancers utérins), du **virus HTLV-1** (leucémies) et du **virus du SIDA**.

### 4) Les substances d'origine professionnelle

C'est l'observation de cas de cancers fréquents dans certains milieux professionnels qui a permis de découvrir le **potentiel cancérigène de certaines substances.**

Des substances, mais aussi des procédés industriels ont été testés, permettant d'identifier les principaux agents cancérigènes suivants :

- **L'arsenic** provoque des cancers de la peau et du poumon chez les utilisateurs ou fabricants d'insecticides et d'herbicides contenant cet élément chimique.
- **L'amiante** provoque des cancers de la plèvre chez les ouvriers qui la produisent, mais aussi chez ceux du secteur du bâtiment ou de la construction navale qui l'utilisent.
- **Le chlorure de vinyle** provoque des cancers du foie chez le personnel de l'industrie chimique qui y est exposé.
- **La poussière de bois** provoque des cancers de l'éthmoïde (arrière-nez) chez les ouvriers de l'industrie du bois, du papier et chez les ébénistes.
- **Les amines aromatiques** provoquent des cancers de la vessie et **le benzène** induit des leucémies. Ces produits sont surtout manipulés dans l'industrie du caoutchouc.
- **Les radiations ionisantes** peuvent provoquer des cancers cutanés.

Des directives au niveau national et européen sont appliquées pour éliminer les expositions dangereuses. Des consignes professionnelles de sécurité lors de la production, la manipulation ou l'usage de substances cancérigènes sont également établies.

La réglementation de la radioprotection a également permis de faire disparaître les risques professionnels, en particulier chez les radiologues, les manipulateurs et les ouvriers des installations atomiques.

De même, les progrès de la radiologie permettent de délivrer, lors des examens diagnostiques pratiqués actuellement, des doses nettement inférieures à celles considérées comme pouvant comporter un risque.

### **5) La génétique**

A côté des facteurs liés à l'environnement et au mode de vie, de nombreux travaux de recherche ont mis en évidence le rôle de facteurs génétiques. Certains cancers ont probablement une composante génétique qui vient s'ajouter aux facteurs de risque précédemment évoqués.

Des **formes familiales de cancer** ont été décrites pour des tumeurs rares, mais aussi pour des tumeurs fréquentes comme le cancer du côlon ou du sein. On considère que moins de 10% des cancers sont liés à une **mutation d'un gène** transmis au sein d'une famille.

De tels cancers peuvent être transmis à l'intérieur d'une famille par le biais de gènes de susceptibilité. En effet, l'étude du matériel génétique a permis de repérer, chez certaines personnes, des zones (gènes ou groupes de gènes) porteuses d'informations qui tendent à favoriser la transformation cancéreuse des cellules. Ces gènes sont transmis héréditairement et prédisposent à certains cancers.

Dans tous les cas, être porteur d'un gène de susceptibilité à certains cancers ne signifie pas que l'on développera obligatoirement un cancer. Il s'agit seulement d'un facteur prédisposant sur lequel viendront - ou non - se greffer d'autres facteurs environnementaux ou liés au mode de vie. Ainsi, on ne doit pas parler de gènes du cancer, mais de prédisposition génétique à certains cancers.

Alimentation et stress	10 à 70%
Tabac	25 à 45%
Virus	2%
Comportement sexuel	1 à 13%
Hérédité	2 à 9%
Environnement professionnel	2 à 8%
Alcoolisme	2 à 15%
Facteurs géophysiques (lieu d'habitation)	2 à 4%
Pollution	1 à 5%
Pratiques médicales	0,5 à 3%

*Tous les ans, une estimation globale des étiologies du cancer est réalisée*

## II) La division cellulaire

Pour plus de détails, se référer au *chapitre 5 du module d'anatomie*.

Le processus de division cellulaire, au sein des tissus de notre organisme, est rigoureusement contrôlé tout au long de notre vie ; en effet, excepté certaines cellules (les neurones) ne

nécessitant pas de renouvellement constant, toutes les cellules du corps humain se multiplient perpétuellement (*exemple : les cellules sanguines ou de la peau*). Le contrôle de cette multiplication cellulaire normale se fait par l'intermédiaire d'un **équilibre permanent entre facteurs activateurs** (stimulateurs de la division cellulaire) et **facteurs inhibiteurs** (freins de la division cellulaire). Toute altération de cet équilibre, ou homéostasie cellulaire, peut faire pencher la balance soit du côté inhibiteur (dans ce cas la cellule meurt et disparaît), soit du côté activateur (la cellule se divise de façon incontrôlée, pouvant alors donner naissance à un cancer).

***NB :** de manière schématique, on peut faire une analogie entre une voiture et une cellule. Lorsque les systèmes qui contrôlent l'accélérateur et les freins de la voiture sont en bon état, celle-ci va donc pouvoir avoir une vitesse de croisière parfaitement contrôlée. Une voiture dans laquelle l'accélérateur serait activé en permanence ou bien ayant une absence totale de frein est donc lancée dans une course folle qui ne peut plus être arrêtée sauf par une catastrophe ! Dans les cellules cancéreuses, cela se passe exactement de la même façon.*

### 1) Les oncogènes

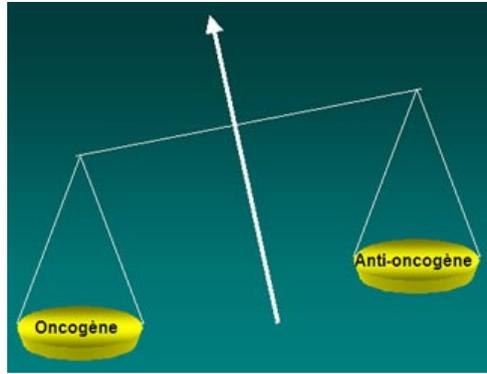
Les **oncogènes** sont les **régulateurs positifs de la prolifération cellulaire** ; ce sont eux qui accélèrent la division cellulaire.

***Exemple :** les facteurs de croissance sont des oncogènes.*

### 2) Les anti-oncogènes

Les **anti-oncogènes** sont les **régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire** (les freins). Ce sont eux qui **induisent les phénomènes d'apoptose**.

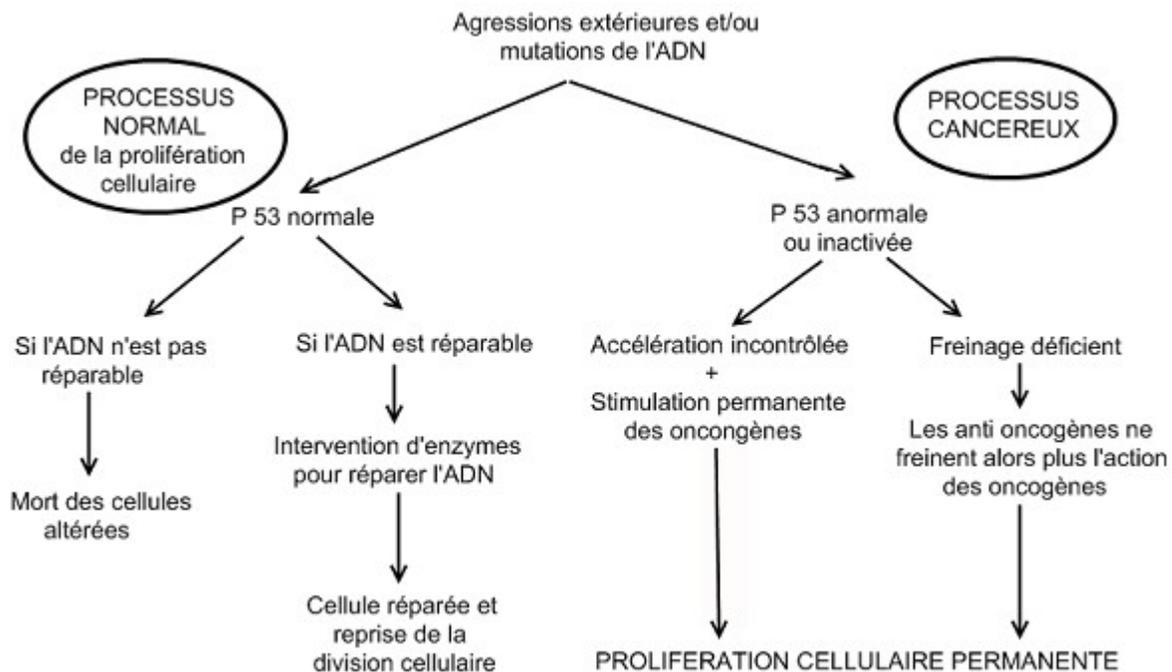
***NB :** l'apoptose est le terme utilisé pour désigner la mort cellulaire physiologique. Il ne faut pas la confondre avec le terme de nécrose, qui désigne une accumulation de cellules mortes.*



Le cancer résulte d'un déséquilibre entre les oncogènes et les anti-oncogènes

### 3) Les gènes de réparation

Des gènes de réparation sont capables de détecter et de réparer les lésions sur l'ADN. Ils sont sous le contrôle d'une protéine appelée **protéine p53**, qui détecte les cellules ayant un mauvais développement et stoppe leur multiplication.



Si la protéine p53 est inefficace, la cellule saine qui s'est transformée en cellule anormale ne peut être détruite et elle se développe de manière anarchique : c'est le cancer

### III) La difficulté du cancer à se développer

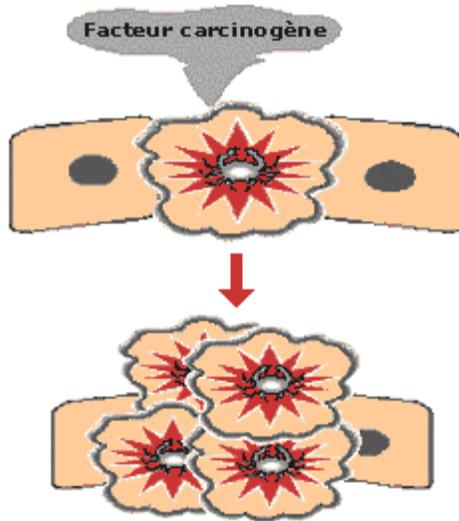
Malgré la présence de nombreux facteurs de risque, le cancer ne se développe pas si facilement. Pour proliférer et entraîner la mort de l'organisme, il faut que les cellules cancéreuses acquièrent :

- **Une indépendance vis-à-vis de leur mitose** : elles n'ont plus besoin des facteurs de croissance pour se multiplier.
- **L'accroissement de leur nombre de mitoses** : elles se multiplient continuellement de façon exagérée.
- **La perte de l'inhibition de contact** : elles ne respectent plus la limitation de l'organe et se multiplient en dehors de celui-ci (le plus souvent à la surface des organes).
- **La modification de leurs facteurs membranaires** : cette modification leur permet de pouvoir se déplacer dans l'organisme sans être détruites (puisque normalement, une cellule ectopique est toujours détruite).
- **L'acquisition de propriétés destructrices locales** : elles peuvent se développer au profit de cellules saines.
- **L'acquisition d'un pouvoir métastatique** : elles peuvent migrer vers d'autres organes et se multiplier à nouveau.

***NB:** de manière générale, le terme d'ectopie est utilisé pour désigner la position anormale d'un organe.*

### IV) Caractéristiques des tumeurs

Le cancer est une maladie cellulaire. Il est dû à la **prolifération anarchique d'UNE cellule anormale** : la cellule cancéreuse. C'est ainsi que l'on dit que le cancer est **d'origine monoclonale**.

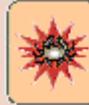


*Une seule cellule anormale donne naissance, par divisions successives, à de nombreux clones*

### 1) Morphologie de la cellule cancéreuse

Une cellule cancéreuse est facilement différentiable d'une cellule saine :

- Son **noyau est volumineux et irrégulier**.
- Elle présente de **nombreuses mitoses**.
- Elle possède **peu de caractère de différenciation**, c'est-à-dire qu'il est difficile d'identifier le tissu dont elle est originaire.

					
<b>TUMEUR DIFFÉRENCIÉE</b>		<b>TUMEUR PEU DIFFERENCIÉE</b>		<b>TUMEUR INDIFFERENCIÉE ou ANAPLASIQUE</b>	
les cellules ressemblent aux cellules du tissu d'origine		ressemblance moins importante avec le tissu d'origine		aucun caractère de la cellule malade ne permet de reconnaître le tissu d'origine	

*Une tumeur peut être plus ou moins différenciée*

## 2) Caractéristiques des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses possèdent des spécificités qui leur sont propres :

- **Non-respect des signaux de contrôle** de l'organisme porteur : elles ont la capacité de passer outre les signaux internes à l'organisme (*exemple : elles ne répondent pas à la mise en apoptose, qui résulte de signaux émis par les anti-oncogènes*).
- **Croissance anarchique, ininterrompue et rapide.**
- **Perte des relations sociales avec les cellules voisines, et envahissement progressif** des tissus adjacents.
- **Migration à distance**, pour créer de nouvelles colonies (ou métastases).

## 3) Le devenir des cellules cancéreuses

Tout comme les cellules saines, les cellules cancéreuses **peuvent se développer** (c'est-à-dire se multiplier), mais elles peuvent également **entrer en phase de quiescence**, ou alors, à l'opposé, **se détruire spontanément**.

## 4) Caractéristiques des tumeurs

Caractéristiques d'une tumeur bénigne	Caractéristiques d'une tumeur maligne
Croissance lente et progressive	Croissance rapide
Pas d'extension à l'organisme	Extension à distance (métastases)
Pas de récurrence après ablation	Risque de récurrence

## 5) Classification des tumeurs solides

Il existe plusieurs types de tumeur, en fonction du tissu dans lequel elle s'est formée :

- **Les carcinomes** : ce sont des tumeurs du tissu épithélial, les plus fréquemment rencontrées.
- **Les sarcomes** : ce sont des tumeurs du tissu conjonctif (muscle, os, tissu adipeux), retrouvées dans 10 à 15% des cas.

*Exemple : l'ostéosarcome (des os), le chondrosarcome (du cartilage), le sarcome des tissus mous, les sarcomes digestifs ou encore les tumeurs neuro-ectoblastiques (du système nerveux) sont des tumeurs tissu conjonctif.*

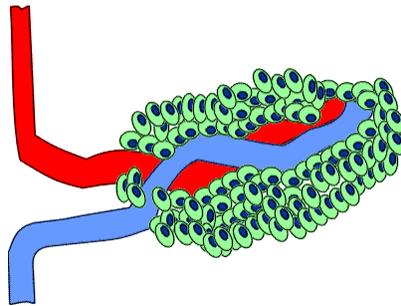
- Les tumeurs hématopoïétiques (lymphomes, myélomes et leucémies).
- Les tumeurs endocriniennes (ou tumeurs carcinoïdes) : le plus souvent pancréatiques ou pulmonaires, elles impliquent un défaut de sécrétion hormonale (insuline, glucagon).
- Les tumeurs embryonnaires : elles peuvent toucher tous les tissus en formation.

*NB : les épithéliums sont des tissus constitués de cellules étroitement juxtaposées, sans interposition de fibre ou de substance fondamentale (ce qui les distingue des tissus conjonctifs).*

*Le terme d'épithélium malpighien rassemble de nombreux tissus : l'épiderme, l'œsophage, la cavité buccale, le vagin et le canal anal.*

*Les épithéliums glandulaires sont des tissus composés de cellules élaborant des substances au profit de l'organisme (pancréas, ovaires, testicules, thymus, thyroïde, hypophyse, surrénales).*

#### IV) L'angiogénèse



*La néo-vascularisation permet la multiplication de la tumeur (par les apports en O<sub>2</sub> et en nutriments), puis l'envahissement des capillaires (pour diffuser dans la circulation générale)*

Une cellule cancéreuse est capable de produire des séquences d'acides aminés (à partir d'un tronc vasculaire pré-existant) et de développer l'**apparition de néo-vaisseaux**. C'est l'**angiogénèse**, qui **permet le développement de la tumeur** (ce phénomène n'existe pas dans le cas des tumeurs bénignes).

## VI) La formation des métastases

Une **métastase** est la croissance d'un organisme pathogène ou d'une cellule tumorale **à distance du site initialement atteint**. Chez l'homme, les métastases peuvent se produire par diffusion de cellules malignes ou de micro-organismes **par voie sanguine** (ou hémotogène), **lymphatique** ou **par dissémination ubiquitaire** (les cellules migrent aléatoirement où elles veulent, sans passer par le sang ni le système lymphatique).

***NB :** la dissémination hémotogène se fait principalement par la circulation veineuse porte (passage par le filtre hépatique) ou par la circulation veineuse générale (passage par le filtre pulmonaire).*

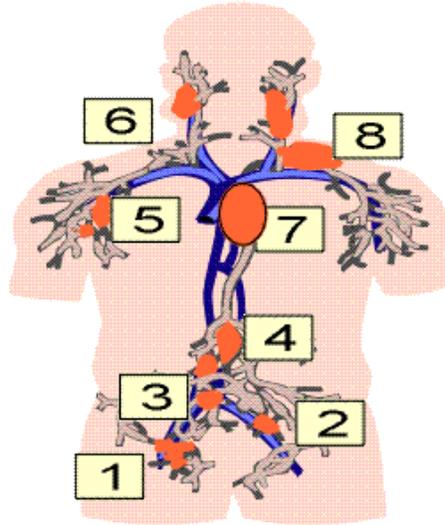
Ainsi, les adénopathies cancéreuses traduisent le pouvoir métastatique d'une tumeur, et sont le signe de la présence probable de métastases diffuses microscopiques.

### 1) Les métastases ganglionnaires

Lorsque les cellules cancéreuses **atteignent les ganglions lymphatiques** (via les vaisseaux lymphatiques), elles peuvent :

- **Y être détruites.**
- **S'y développer** (on parle d'extension loco-régionale).
- **Les traverser** et migrer plus loin, le long des chaînes ganglionnaires.

***NB :** l'atteinte d'un ganglion drainant tout le système lymphatique est synonyme de métastase.*



Certaines aires ganglionnaires peuvent être explorées par la clinique (palpation) : les aires ganglionnaires inguinales (1), axillaires (5), cervicales (6) et sus-claviculaires (8).

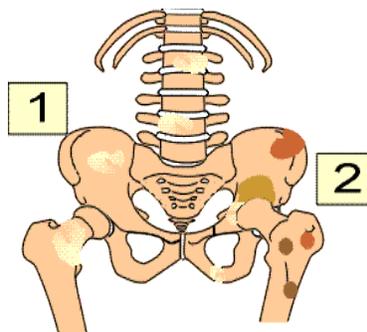
D'autres doivent être explorées par radiologie ou scanner : les ganglions iliaques externes (2), iliaques primitifs (3), lombo-aortiques (4) ou thoraciques (7)

## 2) Les métastases viscérales

Via les vaisseaux, les cellules cancéreuses peuvent **envahir les organes situés en aval**. Ce sont les **métastases viscérales**.

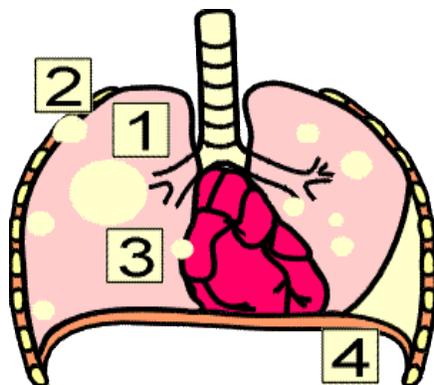
Les organes les plus souvent atteints sont le foie, le cerveau, les poumons et les os.

## 3) Les métastases osseuses



On distingue les métastases ostéolytiques qui détruisent l'os et le fragilisent (1) et les métastases condensantes (2)

#### 4) Les métastases pulmonaires



On distingue les métastases en « lâcher de ballons » (1), celles atteignant les côtes (2), celles touchant le péricarde (3) et les métastases sous-pleurales (4)

Pour conclure sur le processus de développement tumoral, un schéma récapitulatif est largement recommandé :

