

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université SAAD DAHLAB-Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'Etudes en Vue de l'Obtention du Diplôme
de Master dans le Domaine SNV, Filières Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

*Recherche de corrélations entre différents paramètres (cliniques,
génétiques ou moléculaires): cas de certains types de cancer en
milieu chirurgical.*

Présenté par : YAHIAOUI Sara

Date de soutenance : 12 Septembre 2021

Devant le jury:

Nom	Grade	Lieu	Qualité
BOULAHIA. I	MAB	USDB Blida 1	Présidente
ARKAM.F	MAB	USDB Blida 1	Examinatrice
MOHAMED SAID.R	MCA	USDB Blida 1	Promoteur
Pr .MEDJDOUB	PROF	CAC Franz fanon, Blida	Co-promoteur

Promotion : 2020-2021

Remerciements

Je remercie d'abord le bon Dieu, le tout puissant, de m'avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Aux membres de Jury :

De m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon mémoire de Master veuillez trouvez ici l'expression de mon grand respect et mes vifs remerciements.

*** (MAB). Boulahia. I**

*** (MAB). Arkam. F**

*** (MCA). Mohamed Said R.**

Cher maître, Mohamed Said .R, permettez -moi à travers ce Modeste travail de vous exprimer l'honneur que j'ai eu et la reconnaissance que je vous dois pour avoir accepté de m'encadrer lors de la réalisation de ce mémoire. J'ai pu constater la grande place que vous occupez au sein du Département de Biologie et la grande quantité de travail que vous faites.

Veillez, cher maitre trouver dans ce Modeste travail l'expression de ma haute considération et de mon profond respect.

Je remercie également toute personne ayant contribué de près ou de loin au bon déroulement de ma formation, notamment les enseignants du département de Biologie, qui m'ont accompagné à l'université dans mes premiers pas.

Enfin, je remercie ceux que j'ai omis de citer.

Dédicace

ma chère mère Saghir Samira , une mère est chère pour tout enfant mais pour moi ça l'est plus encore et ça l'est différemment car tu es unique, spéciale, affable et magnifique, tu m'as porté avant le monde et tu me porte encore chaque seconde, tout ce que je serais n'est que les résultats de tes prières. J'aimerais tellement être à leurs hauteurs, ressemblé à ce que tu vois en moi très chère et adorable mère.

A mon cher père, Yahiaoui Ahmed , le pilier sur lequel je me suis lourdement reposée, une source de soutien sans répit, tu as fait confiance à mes choix, tu es content de m'encourager, malgré les aléas tu as cru en moi, je leur dis un père présent, un père au sens propre du terme et plus encore, un père qui a su nous procurer le bonheur.

A mes sœurs : Soumia, Zineb

A mes frères : Abdelaziz, Abdelwahed

A mes petites Oiseaux : Hadil , Meriem , Youcef , Abderrahmane , Mounir , Imène

Une spéciale dédicace : A mon mari Omar Mounsla et ma fille Eline

Yahiaoui . S

Liste des abréviations

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase	page20
AP : Activité Physique	page 34
BRCA : Breast Cancer	page 13
CCR : Cancers Colo-Rectaux	page 17
DHEA : DéHydroépiandrostérone	page 24
DHT : DiHydrotestostérone	page 24
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor	page 18
FGF : Fibroblast Growth Factor	page 18
GTP : Guanosine-5'-Triphosphate.	Page 13
HNPCC : Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer	page 25
HAP : Hydrocarbons Aromatic Polycyclic	page 46
HGF : Hepatocyte Growth Factor	page 50
IGF : Insulin-like Growth Factor	page 29
KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	page 17
MICI : : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales	page 20
NB : NeuroBlastome	page 16
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale	page 15
PR : Polyarthrite Rhumatoïde	page 20
RA : Récepteur Androgènes	page 19
TSC : Total Serum Cholesterol	page 22
TP53 : Tumor Protein 53	page 14
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor	page 16

La liste des figures :

Figure 1 : nombre estimé de nouveaux cas en 2020 , dans le monde, les deux sexes , tous les âges . (**page 09**)

Figure 2 : les formes du cancer les plus fréquents chez l'homme en Algérie année 2010 . (**page 10**)

Figure 3 : estimation de l'incidence standardisée selon l'âge (monde) en 2020 , dans le monde , hommes , tous âges . (**page 11**)

Figure 4 : les formes du cancer les plus fréquents chez la femme en Algérie année 2010 . (**page 12**)

Figure 5 : estimation de l'incidence standardisée selon l'âge (monde) en 2020 , dans le monde , femmes , tous âges . (**page 12**)

Figure 6 : Mode d'action de la protéine P53 . (**page 15**)

Figure 7 : le lien entre l'indice de la masse corporelle (IMC) et le risque relatif de différents types de cancers : colon , rectum , pancréas , foie . (**page 38**)

Figure 8 : cas de cancer (à tous les sites anatomiques) chez les deux sexes (dans le monde) en 2012 attribuables à l'indice de masse corporelle. (**page 39**)

Figure 9 : nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2020 attribuables à la consommation d'alcool, Algérie, les deux sexes . (**page 43**)

Figure 10: pourcentage de tous les cas de cancer en 2012, chez les hommes et les femmes de tous âges (30 ans et plus) attribuables à l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) par indice de développement humain (IDH) . (**page 48**)

Figure 11 : Caractère multi-étapes de la cancérogenèse (Stewart & Kleihues, 2005) . (**page 51**)

Figure 12 : Modèle initiation – promotion (d'après Griner & Kazanietz, 2007) (**page 52**) .

Figure 13 : Équilibrer les bénéfices et effets nocifs de dépistage (Organisation mondiale de la santé 2020). (**page 59**)

Figure 14 : Les différents types de radiothérapie utilisés en oncologie.
(page67)

Figure 15 : L'immunothérapie active et passive. L'immunothérapie a pour but de stimuler le système immunitaire des patients. (**page 70**)

Figure 16 : Tendances de la prévalence du tabagisme selon le sexe au Maghreb (World Health Organisation. Global Health). (**page 75**)

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Résultats de méta-analyses sur le risque relatif de survenue de différents cancers chez des patients diabétiques par rapport à des non-diabétiques . (**page 31**)

Tableau 2 : Principales relations concluantes entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancer, mentionnées dans le rapport WCRF/AICR, 2007 cités par INCa (2009) . (**page 40**)

Tableau 3 : Risque relatif de cancer associé au Tabac par organe et par sexe (**page 44**)

Tableau 4 : Nombre estimé et fraction de cas de cancer attribuables aux agents infectieux chez les hommes et les femmes âgés de 30 ans et plus, en France, en 2015 (**page 46**)

Tableau 5 : Nombre estimé et fractions de nouveaux cas de cancer attribuable au désavantage social ou à l'aisance social chez les hommes et les femmes en France 2015 (**page 50**)

Tableau 6 : Recommandations pour le dépistage de différents types de cancer (**page 60**)

Tableau 7: Les cinq cancers les plus fréquents en termes d'incidence dans le Maghreb (Globocan 2018) . (**page 74**)

Tableau 8 : comparaison de la Prévalence en pourcentage (%) de l'insuffisance de l'activité physique en 2016 dans le pays du Maghreb (. World Health Organisation). (**page 77**)

Résumé

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases, lesquelles constituent la principale cause de décès par cancer.

Il est généralement difficile de savoir pourquoi une personne a développé un cancer. Les cancers sont en effet des maladies multifactorielles et l'ensemble des facteurs pouvant conduire à leur apparition ne sont pas connus. Toutefois, l'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de cancer.

On dissocie généralement les facteurs de risque en deux groupes : les facteurs évitables et les facteurs non évitables. Les premiers sont des éléments relatifs à notre comportement ou nos habitudes de vie : le tabac, l'équilibre alimentaire, le soleil, les infections par certains virus ou certaines bactéries... Autant de facteurs contre lesquels il est possible de se prémunir. Les facteurs non évitables sont quant à eux liés à notre âge, notre sexe, notre patrimoine génétique...

Une fois le diagnostic de **cancer** posé, l'état du patient peut nécessiter un traitement médical et des soins spécialisés pendant des mois, et souvent des années. Les principales modalités de traitement, à savoir la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, peuvent être administrées seules ou en association.

L'objectif de cette étude est de montrer l'existence d'une corrélation entre les différents facteurs cliniques, génétiques ou moléculaire liés aux divers types de cancer et de faire comprendre l'importance de dépistage précoce dans le contexte de la prévention.

Mots clés :

Cancer, facteurs de risques, maladies cancéreuses, dépistage, traitement.

Abstract

The word "cancer" is an umbrella term for a large group of diseases that can affect any part of the body. We also speak of malignant tumors or neoplasms. One of the hallmarks of cancer is the rapid multiplication of abnormal growing cells, which can invade nearby parts of the body and then migrate to other organs. This is called metastasis, which is the main cause of death from cancer.

It is usually difficult to know why a person has developed cancer. Cancers are indeed multifactorial diseases and all the factors that can lead to their appearance are not known. However, the study of the biological mechanisms that are at the origin of cancers (or carcinogenesis) has identified a number of factors that increase the risk of cancer.

Risk factors are generally separated into two groups: preventable factors and non-preventable factors. The first are elements relating to our behavior or our lifestyle: tobacco, food balance, the sun, infections by certain viruses or bacteria ... These are all factors against which it is possible to guard against. The non-avoidable factors are linked to our age, our sex, our genetic heritage .

Once diagnosed with cancer, the patient's condition may require medical treatment and specialist care for months, and often years. The main treatment modalities, namely surgery, radiotherapy and chemotherapy, can be administered alone or in combination.

The objective of this study is to show the existence of a correlation between the different clinical, genetic or molecular factors linked to the various types of cancer and to understand the importance of early detection in the context of prevention.

Key words:

Cancer, risk factors, cancerous diseases, screening, treatment.

ملخص

كلمة "سرطان" مصطلح عام لمجموعة كبيرة من الأمراض التي يمكن أن تصيب أي جزء من الجسم. نتحدث أيضًا عن أورام خبيثة . من السمات المميزة للسرطان التكاثر السريع للخلايا غير الطبيعية النامية، والتي يمكن أن تغزو الأجزاء القريبة من الجسم ثم تهاجر إلى أعضاء أخرى. هذا يسمى ورم خبيث، وهو السبب الرئيسي للوفاة من السرطان.

عادة ما يكون من الصعب معرفة سبب إصابة الشخص بالسرطان. السرطانات هي بالفعل أمراض متعددة العوامل وجميع العوامل التي يمكن أن تؤدي إلى ظهورها غير معروفة. ومع ذلك، فإن دراسة الآليات البيولوجية التي هي أصل السرطانات (أو التسرطن) قد حددت عددًا من العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بالسرطان.

تنقسم عوامل الخطر عمومًا إلى مجموعتين: العوامل التي يمكن الوقاية منها والعوامل التي لا يمكن الوقاية منها. الأولى هي العناصر المتعلقة بسلوكنا أو أسلوب حياتنا: التبغ، وتوازن الطعام ، والشمس ، والعدوى ببعض الفيروسات أو البكتيريا ... هذه كلها عوامل يمكن الوقاية منها. ترتبط العوامل التي لا يمكن تجنبها بعمرنا وجنسنا وتراثنا الجيني ...

بمجرد تشخيص إصابته بالسرطان، قد تتطلب حالة المريض علاجًا طبيًا ورعاية متخصصة لأشهر وسنوات في الغالب. طرق العلاج الرئيسية، هي الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي ، يمكن أن تدار بمفردها أو مجتمعة.

الهدف من هذه الدراسة هو إظهار وجود علاقة متبادلة بين العوامل السريرية أو الجينية أو الجزيئية المختلفة المرتبطة بأنواع السرطان المختلفة وفهم أهمية الكشف المبكر في سياق الوقاية.

الكلمات الدالة:

السرطان، عوامل الخطر، الأمراض السرطانية ، الفحص ، العلاج.

SOMMAIRE

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction..... 1

Chapitre I : Partie bibliographique

1-Généralités.....	6
1.1- Définition du cancer.....	6
1.2- Historique	7
1.3- La forme du cancer les plus fréquentes	8
1.3.1- Chez l'homme	9
1.3.2- Chez la femme	11
2- Les facteurs de risque	13
2.1 -Facteurs génétiques.....	13
2.1.1- Les mutations des gènes.....	13
2.1.2- Les antécédents familiaux de cancer.....	21
2.1.3 - Les facteurs familiaux.....	23
2.2- Les facteurs non génétiques	23
2.2.1- Les facteurs liés à l'individu et son histoire.....	23
2.2.1.1- Les hormones	23
2.2.1.3- L'origine héréditaire	24
2.2.1.4- Les maladies inflammatoires ou auto-immunes.....	26
2.2.1.5- Le diabète et le taux de cholestérol.....	28
2.3- Les facteurs sociodémographiques.....	31
2.3.1- Age.....	31
2.3.2- Sexe.....	33
2.3.3- Les facteurs liés à l'habitude de vie et nutrition.....	34
2.3.3.1- Activité physique	34
2.3.3.2- Obésité et prise de poids	36
2.3.3.3- Aliments et nutriments	39
2.3.3.4- Tabac et alcool.....	42
2.4 - / Les facteurs environnementaux.....	45
2.4.1- Les agents infectieux.....	45
2.4.2- Les polluants d'origine physique ou chimique.....	46
2.4.3- Le niveau de vie socio-économique.....	49
3- Le processus de carcinogenèse.....	50
3.1-Etapes de carcinogenèse.....	51
3.1.1- Initiation.....	51
3.1.2- Promotion.....	52
3.1.3- Progression.....	53
3.1.4- Angiogenèse.....	53

3.1.5- Invasion et dissémination tumoral	54
--	----

Chapitre II : Matériels et Méthodes

1-Dépistage du cancer	58
1.1- Qu'est-ce que le dépistage ?	58
1.2- Recommandations pour le dépistage du cancer.....	59
2- Le Diagnostic	60
2.1- L'examen clinique.....	61
2.2- Les examens biologiques.....	62
2.3- L'imagerie médicale	62
2.4- La radiographie.....	62
2.5- L'échographie.....	63
2.6- Le scanner.....	63
2.7- L'IRM (imagerie par résonance magnétique).....	63
3- Pronostic	63
4- Traitement du cancer	63
4.1- Moyens thérapeutiques.....	65
4.1.1 chirurgie.....	65
4.1.2- Radiothérapie.....	67
4.1.3 – chimiothérapie.....	68
4.1.4- hormonothérapie.....	68
4.1.5-immunothérapie.....	69
4.1.6-thérapie ciblée.....	70
4.1.7-thérapie génique	71
3.2- le but des traitements	72

Chapitre III : Discussion et Perspective en Thérapie Génique

Discussion	74
Conclusion	80
Références Bibliographiques	81

Introduction

Introduction :

Un cancer est constitué de cellules qui prolifèrent de façon désorganisée, ce qui peut nuire au bon fonctionnement des organes et entraîner la mort de l'individu (Hanahanet Weinberg, 2000). Chaque organe et chaque tissu possèdent plusieurs types de cellules bien définis et disposés de façon structurée (Feitelsonet al.,2015). Normalement les signaux que s'échangent ces cellules maintiennent l'équilibre des tissus et assurent que chaque cellule est à sa place et accomplit son rôle. Autrement, ces cellules sont éliminées pour éviter de nuire à leur hôte. Dans le cas des cellules cancéreuses, celles-ci ne répondent plus aux signaux responsables de cet équilibre (Hanahanet Weinberg, 2000). Elles se mettent à se multiplier fortement, même à un endroit inapproprié. Elles envahissent donc les tissus d'organes essentiels sans pour autant en jouer le rôle. Cela a pour effet, à plus ou moins long terme selon le site de la tumeur, d'entraver le fonctionnement des organes envahis et donc, éventuellement, de causer la mort de l'individu. Un cancer peut provenir d'une seule cellule qui acquiert des caractéristiques favorisant sa survie et sa division (Hanahanet , 2000 ; Witsch et al. ,2010). Elle forme ainsi une masse de tissu intrus qui est nommée tumeur. La tumeur s'étend à travers les tissus sains au fur et à mesure que le cancer progresse. La formation de métastases se produit lorsque certaines cellules se détachent de la tumeur d'origine, la tumeur primaire, pour entrer dans la circulation sanguine et former des tumeurs secondaires (Hanahan et Weinberg, 2000). Ce phénomène rend le traitement du cancer beaucoup plus ardu puisque les thérapies localisées moins dommageables ne sont plus efficaces.

En 2012 le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 14,1 millionset le nombre de décès à 8,2 millions. Auparavant,Il a été estimé en 2008 que 70% des décès par cancer dans le monde survenaient dans les pays en développement. La fréquence des cancers pourrait augmenter de 50 % dans le monde, avec 15 millions de nouveaux cas par an en 2020.

A l'horizon 2030, il est prévu que le nombre de décès par cancer dans le monde s'élève à 13,1 millions (Plan national cancer 2015-2019).

Bien que son incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est relativement beaucoup plus élevée dans les pays en développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements. (Plan national cancer 2015-2019).

L'incidence brute des cancers en Algérie est en augmentation constante depuis 10 ans avec près de 128 nouveaux cas pour 100.000 hommes et 132 pour 100.000 femmes en 2011.

La répartition des cancers par tranches d'âges souligne bien la tendance observée depuis le début de leur enregistrement, à savoir, un nombre de cas plus élevé chez les femmes, une apparition plus précoce du cancer chez les femmes (39 ans) que chez les hommes (49 ans) et une diminution du nombre de cas à partir de 65 ans chez les femmes, âge auquel commence l'ascension de l'incidence masculine. (Plan national cancer 2015-2019).

Il n'est généralement pas possible de savoir exactement pourquoi une personne développe un cancer et un autre pas, mais il existe des facteurs connus qui augmentent le risque d'une personne d'avoir un cancer , L'OMS explique que la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse se produit en plusieurs étapes, généralement par la progression d'une lésion précancéreuse jusqu'au stade de tumeur maligne. Les cellules subissent alors des changements métaboliques et comportementaux progressifs qui les mènent à se multiplier de façon incontrôlée. Ces changements peuvent être soit liés à des mutations des gènes eux-mêmes, soit à la façon dont les gènes sont exprimés dans la cellule.

Ils sont ainsi le résultat de l'interaction entre les facteurs clinique d'une personne comme le **vieillessement** qui est un facteur fondamental du développement du cancer probablement lié à une augmentation avec l'âge de risques pour des cancers spécifiques combinée à la tendance pour les mécanismes de réparation de l'ADN cellulaire d'être moins efficace, les facteurs génétiques(les antécédents familiaux peuvent être un indicateur de facteurs de risque génétiques) et également les niveaux d'exposition à des agents externes, tels que certains rayonnements, produits chimiques ou agents infectieux (Organisation mondiale de la santé 2015) .

Cette présente étude a pour objectifs d'essayer de mettre en évidence les corrélations éventuelles qui pourraient exister entre divers paramètres pertinents (clinique, génétique ou moléculaire)

Le thème de ce mémoire est purement bibliographique en raison de la pandémie et ce sur la base d'étude d'articles les plus récents publiés dans des revues scientifiques faisant état de ce qui est connu sur le cancer, ces différentes formes, les types du cancer les plus fréquents et éventuellement les liens sur le plan génétique qui pourraient exister.

Cette analyse permet de cerner ce qui est moins bien compris sur les multiples facteurs de risques liée aux différents types du cancer et leur participation dans le processus de carcinogénèse, le second chapitre représente la partie matériel et méthodes, et un chapitre résultats et discussion pour compléter certains éléments abordés brièvement dans les articles

et présenter les perspectives en thérapie génique et enfin une conclusion tirée d'une recherche bibliographique.

Chapitre I

Partie bibliographique

1- Généralités**1-1 définition et statistique du cancer :**

Également appelée malignité, est une croissance anormale et incontrôlée des cellules, avec le potentiel d'envahir ou de propager les cellules affectées à d'autres parties du corps.

Le cancer est principalement causé par une altération génétique qui entraîne la dérégulation des réseaux de gènes responsables du maintien de l'homéostasie cellulaire, résultant des interactions de la somatique et des mutations germinales avec divers facteurs environnementaux. (Centre for Molecular Médecine and Biobanking, University of Malta, 2020)

Il y a plus de 100 types de cancer, classés selon le tissu d'origine. Par conséquent, les symptômes du cancer varient considérablement selon le type de tissu impliqué, la localisation d'origine et le type d'altération génétique à l'origine de la maladie. La recherche a identifié les altérations génétiques comme étant le principal coupable derrière cette maladie mortelle.

Plusieurs facteurs liés au mode de vie et l'environnement, y compris le tabagisme, l'inactivité, la graisse corporelle élevée, la consommation d'alcool et de caféine, l'exposition aux rayons ultraviolets, une mauvaise nutrition et un régime alimentaire riche en cholestérol, et l'utilisation d'aspirine, peut également augmenter le risque de transformer les cellules normales en cellules cancéreuses, altérant ainsi l'expression, au moins en partie, de divers gènes liés à la prolifération et à la différenciation cellulaires (Centre for Molecular Médecine and Biobanking, University of Malta, 2020).

L'enquête nationale réalisée en 2004 par l'Institut National de Santé Publique (INSP) sur l'incidence et la prévalence des cancers sur la base des 31 000 cas de cancers enregistrés en 2002 relevait que seul 1/3 des cancers était diagnostiqué à un stade précoce, les 2/3 restants l'étant à des stades invasifs et métastatiques.

Près de 40% des patients n'étaient pas retrouvés dans le circuit thérapeutique et seul 1/3 des malades bénéficiait d'un protocole thérapeutique complet.

Le délai moyen d'attente pour une cure de radiothérapie était de six (06) mois. C'est sur ces éléments d'ailleurs, que les recommandations pour l'amélioration de la prise en charge des cancers ont été faites (Plan national cancer 2015-2019).

1-2 historique :

L'origine du mot cancer est attribuée au médecin grec Hippocrate (460-370 av.J.-C), qui est considéré comme le « père de la médecine » Hippocrate a utilisé les termes carcinos et le carcinome pour décrire les tumeurs non ulcéreuses et ulcéreuses. En grec, ces mots se

réfèrent à un crabe, très probablement appliqué à la maladie parce que la forme de doigt de la propagation et la projection d'un cancer rappelait la forme d'un crabe.

Le médecin romain, Celsus (28-50 av. J.-C.), traduit plus tard le terme grec du cancer en latin pour le mot crabe (Institut Jules Bordet., 2012.) .

Galien (130-200 après JC), un autre médecin grec, a utilisé le mot oncos (grec pour gonflement) pour décrire les tumeurs. Bien que l'analogie avec le crabe d'Hippocrate et Celsus est encore utilisé pour décrire les tumeurs malignes, le terme de Galien est maintenant utilisé dans le cadre de nom des cancérologues – oncologues.(Diamandopoulos ,1996) .

Une partie de la preuve du cancer la plus ancienne est trouvée parmi des tumeurs osseuses fossilisées dans les momies humaines en Egypte antique, et des références à la même chose a été trouvées en manuscrits antiques.(Devita ,et Rosenberg . 2012).

Bien que le mot de cancer n'ait pas été employé, la plus ancienne description de la maladie a été trouvée chez les Égyptiens et remonte environ à 3000 avant JC. Elle est appelée le papyrus d'Edwin Smith, qui est une copie d'une partie d'un manuel égyptien antique sur la chirurgie du traumatisme. Elle décrit 8 cas de tumeurs ou ulcères du sein qui ont été traités par cautérisation avec un outil appelé l'exercice contre l'incendie. (Hajdu,2011);(Kardinal et Yarbrow,2012.).

Chaque avancée de la biologie a très rapidement conduit à la genèse d'une nouvelle « théorie du cancer ». La mise en place de la théorie cellulaire amène Rudolf Virchow à proposer en 1858 la notion de maladie cellulaire dont lui et ses collaborateurs montreront rapidement que le cancer en est la meilleure illustration. En quelques années les différentes formes de cancers, tumeurs solides, leucémies, lymphomes ont été identifiés. Les caractéristiques des cellules cancéreuses et la modification de ces caractéristiques avec l'évolution de la maladie sont décrites d'où en découle une méthode de diagnostic, et en partie de pronostic. Aussi a été découvert le phénomène de migration des cellules hors de la tumeur d'origine, suivi de la formation de métastases.(MédecineSci (paris) , Volume 30 , 2014) .

Quelques années plus tard, de manière indépendante et en partie antagoniste, la description du rôle des microorganismes dans la genèse des maladies infectieuses conduit de nombreux biologistes à rechercher, parfois avec des succès illusoire, les « microbes du cancer ». Après la découverte des virus filtrants, cette recherche, jusqu'alors peu fructueuse, en 1903 les travaux d'Amédée Borrel ont bien enrichi l'avenir des virus du cancer, ensuite, à partir de la redécouverte des lois de Mendel en 1900, les gènes dans les explications des biologistes amène progressivement ces derniers à envisager que des mutations soient à l'origine des cancers. Cette hypothèse sera lentement confortée par la caractérisation des

substances cancérigènes présentes dans l'environnement et la démonstration de leurs effets mutagènes.

De manière indépendante, Theodor Boveri propose en 1914 que le cancer trouve son origine dans une mauvaise répartition des chromosomes lors de la division cellulaire (Boveri ,1927). Les progrès de la biochimie conduisent Otto Warburg à faire l'hypothèse, dès 1915, que le cancer est le résultat d'une perturbation des mécanismes d'oxydation cellulaire, hypothèse à laquelle il restera fidèle jusqu'à la fin de sa vie (Warburg ,1956).

Il ne faut pas oublier que ce parallélisme entre les transformations de la biologie et les nouvelles théories explicatives du cancer trouve aussi son origine dans les développements techniques et technologiques qui ont accompagné ces progrès et ouvert aux chercheurs de nouvelles approches expérimentales du cancer. Ce fut le cas avec la mise au point des outils du génie génétique qui a suivi l'essor de la biologie moléculaire, de même que le renouveau actuel d'interrogations sur le cancer est largement le résultat de la mise au point de nouvelles techniques de séquençage plus puissantes, plus rapides, et moins coûteuses. Il devient possible de séquencer entièrement le génome de cellules tumorales à différents stades de l'évolution du cancer, et de comparer ces séquences à la séquence des tissus sains ; ou, à l'intérieur d'une tumeur, de comparer les séquences des différentes cellules qui la constituent (Gerlinger, et al. 2012).

1-3 Forme du cancer les plus fréquentes :

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde avec près de 10 millions de morts en 2020, selon un rapport réalisé par la Société américaine contre le cancer (ACS) et le Centre international de recherche sur le cancer (IARC). En effet, il révèle qu'**une personne sur cinq aura un cancer au cours de sa vie** et qu'un homme sur huit et une femme sur onze en mourront. En 2020, 19,3 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués.(Société américaine contre le cancer (ACS) , 2020) ; (Centre international de recherche sur le cancer (IARC) , 2020) .

En terme de mortalité, selon le même rapport, c'est le **cancer du poumon qui reste le plus meurtrier avec 1,8 million de décès en 2020** (18%), suivi du cancer colorectal (9,4%), du foie (8,3%), de l'estomac (7,7%) et du sein chez la femme (6,9%). Ce cancer est pourtant largement évitable puisqu'environ les deux tiers des décès du cancer du poumon sont dus au tabagisme. Le taux de mortalité du cancer du poumon est 3 à 4 fois plus élevés dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, mais cette tendance pourrait bien changer à mesure que le tabagisme évolue puisque 80% des fumeurs vivent dans des

pays à revenus faibles ou intermédiaires (Société américaine contre le cancer (ACS) , 2020) ; (Centre international de recherche sur le cancer (IARC) , 2020) .Selon ce rapport, **environ 28,4 millions de nouveaux cas de cancer devraient survenir**

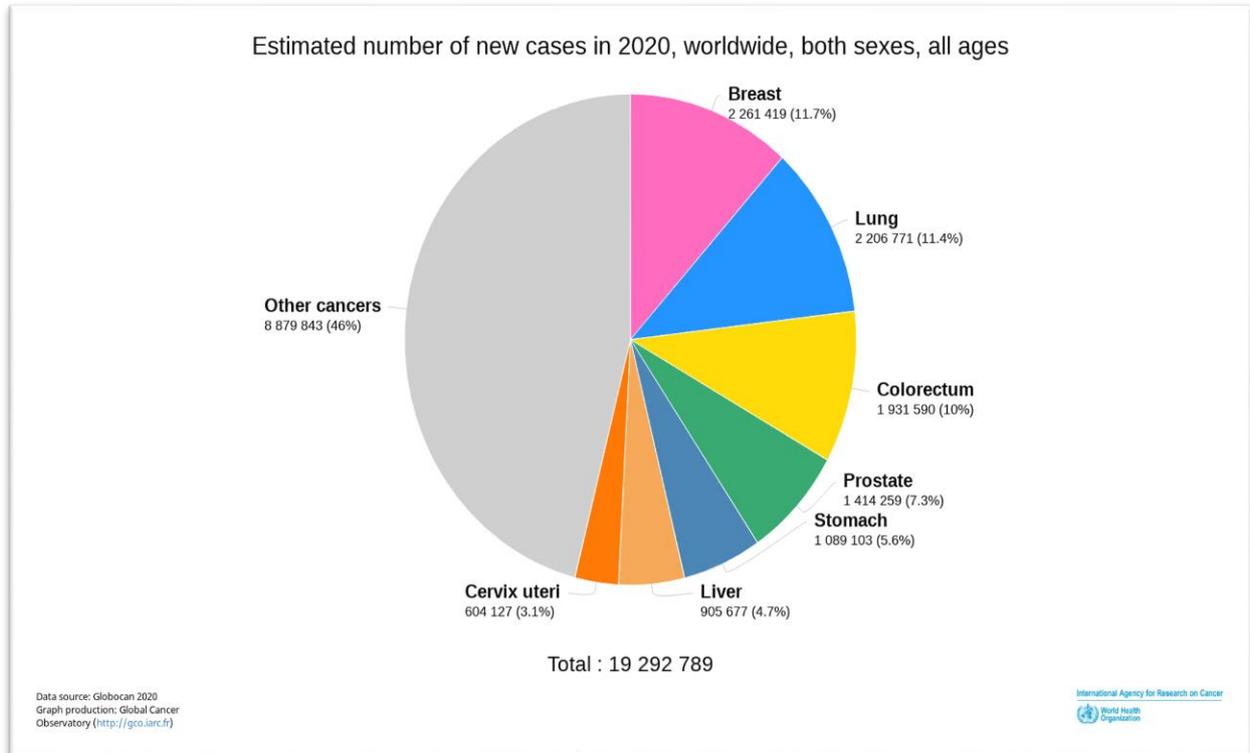


Figure 1 : nombre estimé de nouveaux cas en 2020, dans le monde, pour les deux sexes, tous les âges. (Organisation mondiale de la santé, Globocan 2020).

Dans le monde en 2040, soit une augmentation de 47% par rapport à 2020. Les pays en voie de développement connaissent une augmentation relative plus importante de l'incidence du cancer (64% à 95%) par rapport aux pays développés (32% à 56%) en raison des changements démographiques. Les auteurs affirment que cette tendance peut être encore exacerbée par l'augmentation des facteurs de risque associés à la mondialisation. Les auteurs préviennent que le taux croissant d'incidence pourrait submerger les systèmes de soins de santé. (American Cancer Society, 2021).

1-3-1 chez l'homme :

Les formes de cancer les plus fréquentes chez l'homme sont ceux du poumon, du colocolectum, de la vessie, de la prostate et de l'estomac. Ils constituent 52,5% de tous les cancers masculins. Le cancer du poumon à lui seul représente environ 15% des cancers masculins. Ceci confirme et consolide les tendances depuis 2001 avec la prédominance, chez l'homme, des cancers liés au tabagisme (poumon - vessie), du cancer de la prostate qui connaît une

augmentation rapide depuis le début des années 2000 et des cancers digestifs notamment colorectaux. L'élévation de l'incidence des cancers de la prostate se confirme. Il est, aujourd'hui, le 3ème cancer chez l'homme. (Voir la figure 2) (Plan national cancer 2015-2019) .

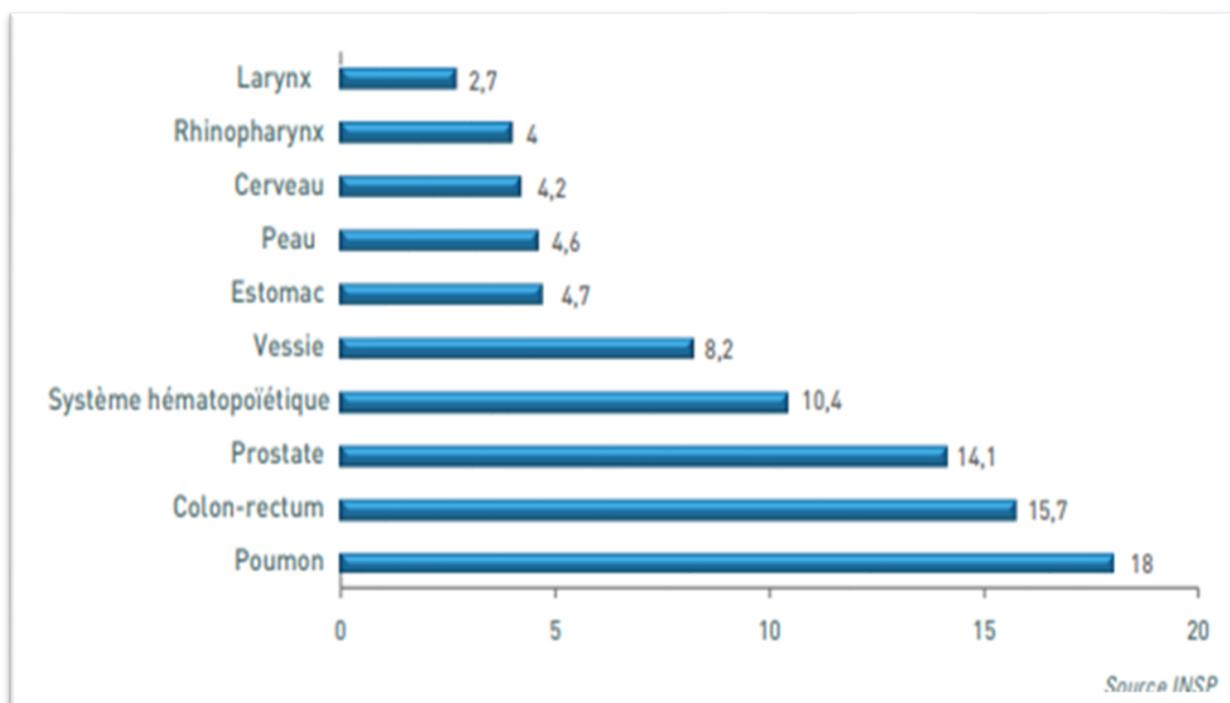


Figure 2 : les formes du cancer les plus fréquents chez l'homme en Algérie année 2010(Plan national cancer, 2015-2019)

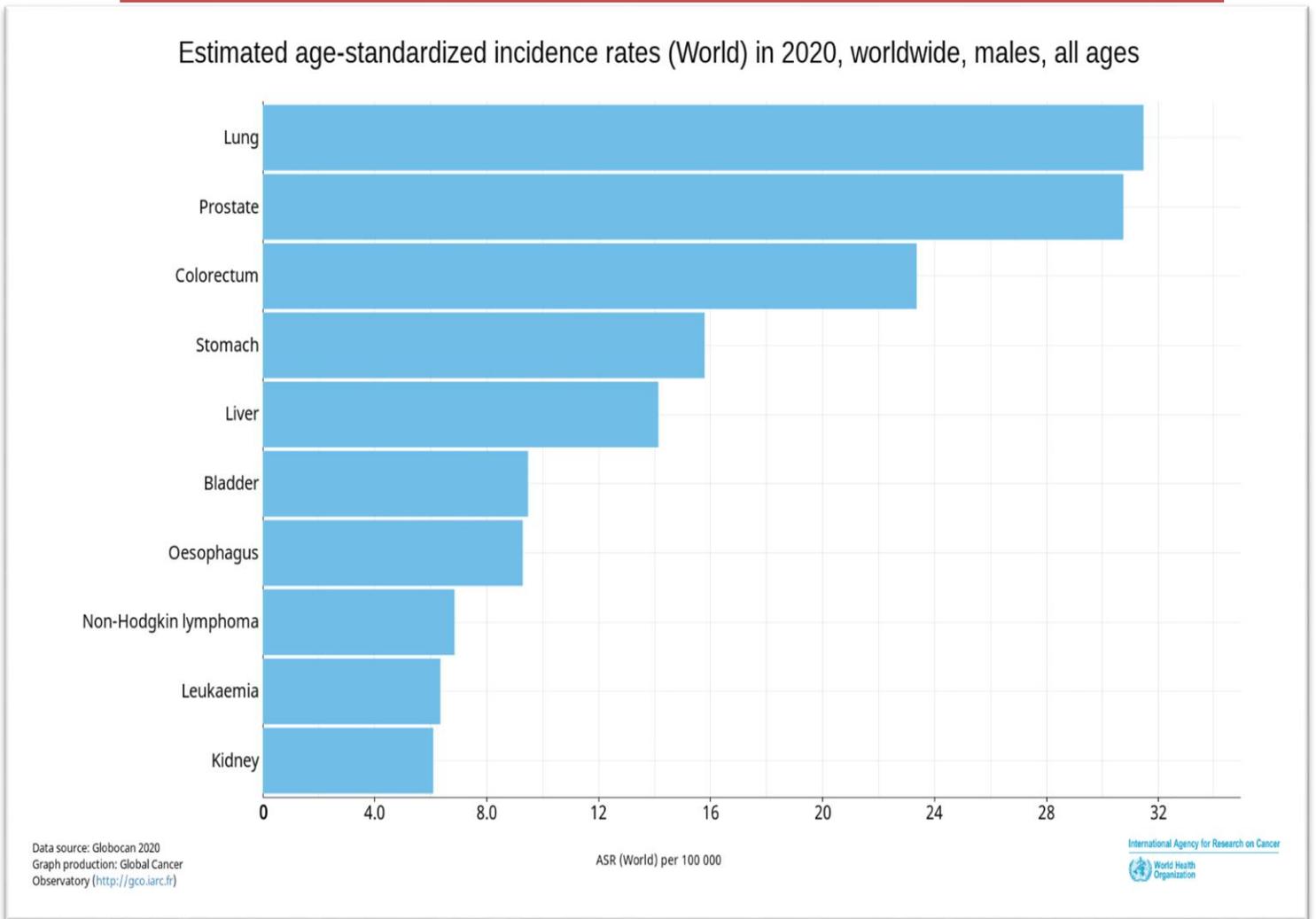


Figure 3 : Estimation de l’incidence de cancer en 2020 dans le monde , chez l’homme , tous âges (Organisation de la santé , Globocan 2020) .

1-3-2 Chez la femme :

Les formes de cancer les plus fréquentes chez la femme sont celles du sein, du colo rectum, de la thyroïde, du col de l’utérus, et de l’ovaire. Ils constituent 68,2% de tous les cancers féminins. Les cancers du sein (40,45%) et du col de l’utérus (12,5%) qui totalisent, à eux deux, 52,95% de tous les cancers féminins.(Voir la figure 4)(Plan national cancer 2015-2019).

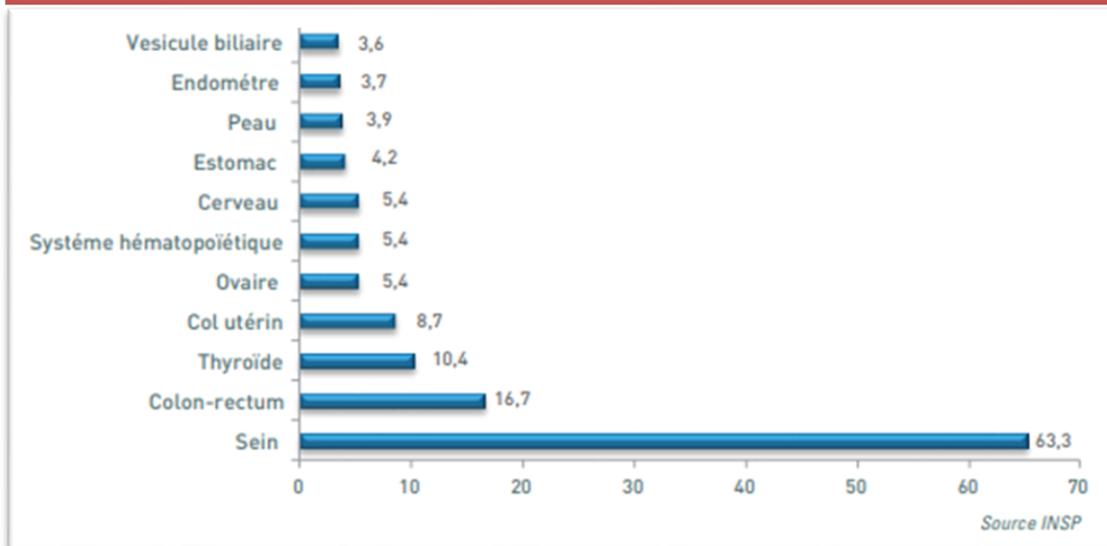


Figure 4 : les formes du cancer les plus fréquentes chez la femme en Algérie année 2010. (Plan national cancer 2015-2019).

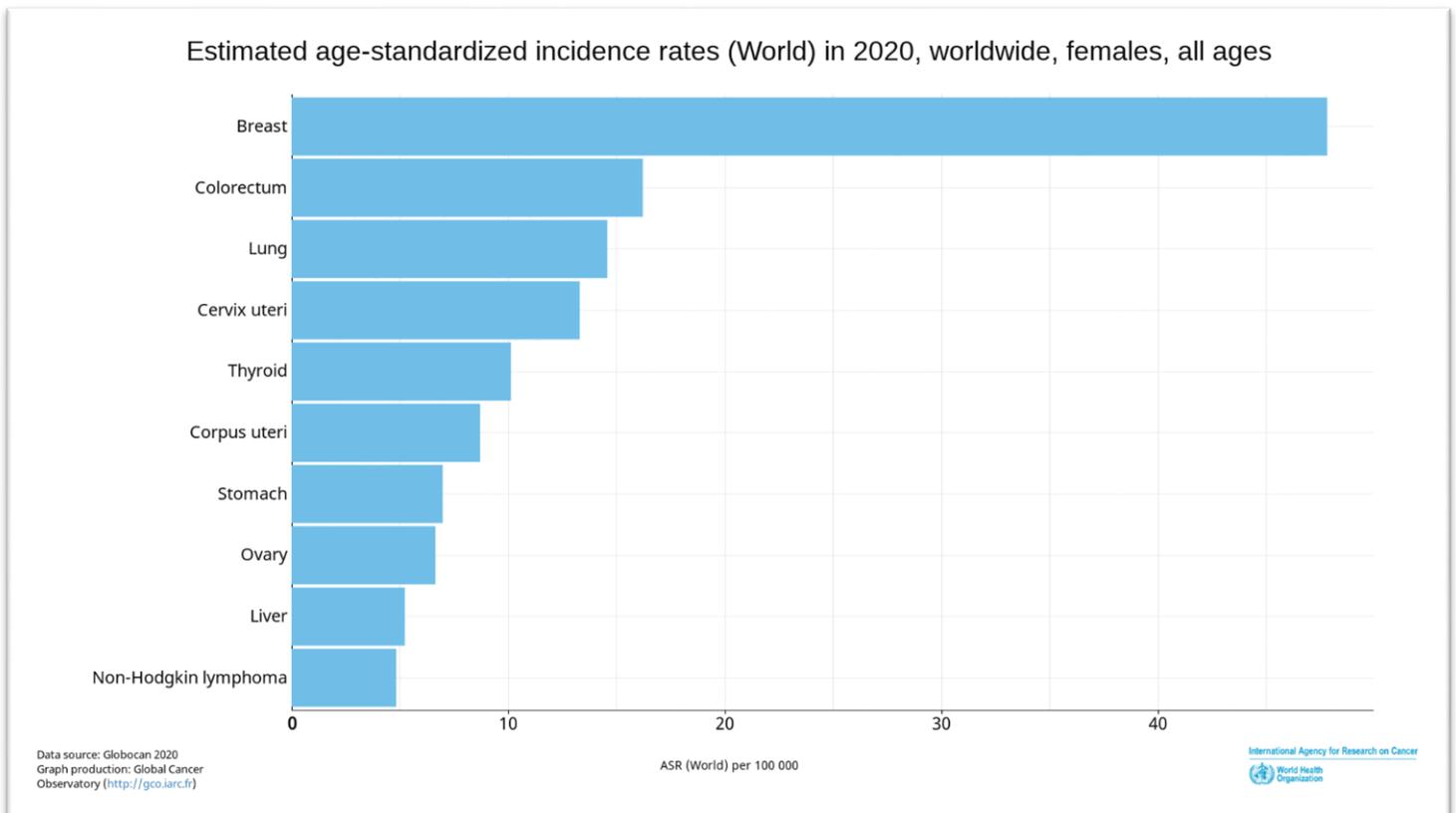


Figure 5 : Estimation de l'incidence de cancer dans le monde, chez les femmes a tous âges en 2020.(Organisation mondiale de la santé ,Globocan 2020)

Par ailleurs, de plus en plus d'enfants et d'adolescents sont touchés par le cancer. L'incidence du cancer augmente, tous les ans, de 1% chez les enfants et de 1,5% chez les adolescents. Les formes de cancer les plus fréquentes chez l'enfant sont celles du système hématopoïétique, des ganglions lymphatiques, de l'encéphale, de l'os et du rein. Ils

constituent 59,4% de tous les cancers de l'enfant de sexe masculin et 58,3% de tous les cancers de l'enfant de sexe féminin. (Plan national cancer 2015-2019).

2- Facteurs de risque :

2-1- Facteurs génétiques

2-1-1- Mutations des gènes :

Les scientifiques ont découvert beaucoup de choses sur la façon dont les changements se produisant dans nos gènes peuvent affecter notre santé et accroître le risque de cancer. Ils ont établi un lien entre les changements génétiques suivants et le cancer. (International Cancer Information Service Group ICISG 2019)

Mutations des gènes BRCA :

Les gènes BRCA (breast cancer) 1 et 2, comme environ 30 000 autres gènes, font partie de notre patrimoine génétique. *BRCA1* fut le premier gène identifié comme gène de susceptibilité au cancer du sein. Localisé en 1990 sur le chromosome 17, en 17q12-2, par analyse de liaison dans une trentaine de familles à risque (Hall et Lee ,1990), il a été caractérisé en 1994 (Miki et al. ,1994) : il compte 83 kilobases (kb) dont 5,7 kb de séquences codantes réparties sur 22 exons. *BRCA2*, localisé en 1994 sur le chromosome 13 dans la région q12-13(22), a été cloné en 1995. Il est constitué de 26 exons, avec des séquences codantes représentant 10,2 kb sur un total de 86 kb (Wooster et al. Science 1994). Les deux gènes contribuent de façon complémentaire à un mécanisme commun de protection du génome. Ils codent des protéines essentiellement impliquées dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue (D'Andrea et Grompe 2003). (Roy et Chun, 2011)

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* du fait de leurs fonctions mixtes répondent à la fois à la définition de gènes « gardiens du génome » (ou caretakers) - intervenant dans le maintien de son intégrité par la réparation des lésions double brin de l'ADN -, et de gènes suppresseurs de tumeurs. (Gudmundsdottir et Ashworth , .2006) ;(D'Andrea, et Engl ,..2010) ;(Kinzler,et Vogelstein ,.1997) ; (Rosen, et Fan ,.2006) .

La majorité des mutations constitutionnelles qui les touchent sont de type « perte de fonction », de transmission autosomique dominante.

Chez approximativement une personne sur 500, l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* est altéré et à l'origine, chez les femmes, d'une prédisposition génétique majeure aux cancers du sein et de l'ovaire. Le risque tumoral mammaire, cumulé au cours de la vie, est important ; il s'agit souvent de cancers de survenue précoce chez l'adulte jeune. En cas de mutation

de *BRCA1*, à l'âge de 70 ans, les risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire sont respectivement, de l'ordre de 65-80 % et de 40 % ; pour *BRCA2*, ils sont d'environ 45-60 % et 10-40 %.(Antoniou et al,.. 2003);(Chen et Parmigiani,..2007).

Récemment, Kuchenbaecker et al. ont évalué des scores de risque polygéniques afin d'affiner la prédiction des risques de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez les porteurs de mutations des gènes *BRCA* (Kuchenbaecker et al. 2017) . S'agissant de *BRCA1*, on observe un rajeunissement de l'âge au diagnostic de génération en génération et le risque de développer un cancer du sein controlatéral, après un premier cancer du sein, augmente de 2 à 4 % par an ; il serait un peu plus faible dans le cas d'une mutation du gène *BRCA2* (Kuchenbaecker , et al.2017). Si le risque d'atteintes ovarienne ou tubaire (aussi appelées annexes) est moins élevé que le risque mammaire en valeur absolue, il est beaucoup plus fréquent, de manière relative, que dans la population générale où le risque est inférieur à une femme sur 100. S'agissant de *BRCA2*, il existe un risque supplémentaire modéré (environ 5 %) d'association avec un cancer du pancréas (Klein .2012.) ou un mélanome (Ginsburg , et al. 2010), quel que soit le sexe.

1. Chez les hommes, il existe pour les mutations touchant *BRCA2* un sur-risque modéré d'atteinte mammaire (Couch FJ, *et al.* 1996) et de la prostate (5 %).Ces cancers de la prostate semblent plus agressifs que dans la population générale et appellent une surveillance spécifique, dès l'âge de 45 ans. (Kote-Jarai et al,.. 2011) ;(Cussenot, 2017).

Mutation de gène Tp53 :

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui contrôle la croissance et la division des cellules. Le gène TP53 envoie aussi des signaux à d'autres gènes pour aider à réparer l'ADN endommagé. Si l'ADN endommagé ne peut pas être réparé, le gène TP53 empêche la cellule de se diviser et lui dit de mourir. (International Cancer Information Service Group ICISG 2019)

Les mutations de ce gène confèrent un risque élevé de cancers du sein survenant à un âge très jeune (médiane de 25 ans) (Masciariet al.. 2012) ;(Med Sci,2019), associé à des sarcomes des tissus durs ou mous, des tumeurs cérébrales, des cortico-surrénalomes, toutes tumeurs d'association quasi pathognomoniques et de diagnostic en majorité très précoce, pouvant survenir dès l'enfance et avant 20 ans, et d'autres tumeurs solides, touchant la thyroïde, le poumon, le pancréas, l'estomac, ou les mélanomes et des leucémies (Gonzalez, et al.. 2009) ;(Med Sci,..2019) .

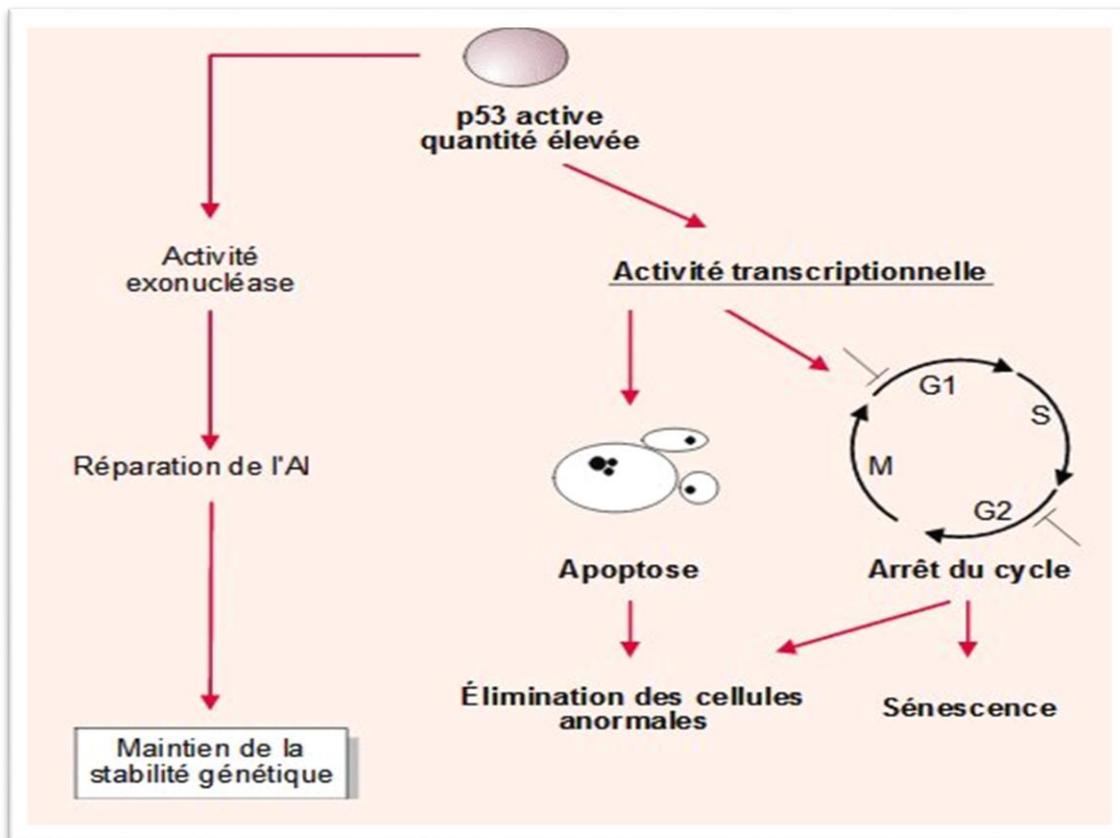


Figure 6 : Mode d'action de la protéine P53 (Soussi,2000) .

Mutations du gène HER2 (ErbB2) :

Les protéines HER2 et HER3 appartiennent à la famille des récepteurs tyrosine-kinase. Des amplifications du gène *ERBB2* à l'origine de la surexpression du récepteur HER2 ont été mises en évidence, notamment dans 20 % des cancers du sein et des cancers gastro-œsophagiens (Mishra et al., 2017). Le rôle oncogénique de ces amplifications, qui sont associées à un mauvais pronostic, a conduit au développement d'inhibiteurs d'HER2 qui ont fait leurs preuves dans le traitement de ces tumeurs (Smith et al., 2007); (Hynes et Lane, 2005). Deux grandes classes d'inhibiteurs sont utilisées en pratique clinique : les anticorps ciblant le domaine extracellulaire du récepteur, comme le trastuzumab ou le pertuzumab, et les inhibiteurs de son activité tyrosine-kinase, comme le lapatinib (Larbouret, et al. 2015).

Plus récemment, des mutations ponctuelles d'*ERBB2* et d'*ERBB3* ont été identifiées dans d'autres types de cancers. L'analyse du TCGA a permis de montrer qu'*ERBB2* est muté dans 2 % des tumeurs et qu'*ERBB3* l'est dans moins de 1 %. Les mutations d'*ERBB2* sont retrouvées essentiellement au niveau des exons codant les domaines extracellulaire, transmembranaire et catalytique de la protéine. Les mutations d'*ERBB3* se concentrent, elles,

essentiellement dans le domaine extracellulaire. Les mutations d'*ERBB2* et d'*ERBB3* seraient à l'origine de l'activation d'un signal constitutif qui favoriserait l'oncogenèse. Les modèles biologiques et précliniques actuels n'ont cependant pas permis d'établir clairement les conséquences fonctionnelles de chaque type de mutations en fonction de la nature de la tumeur. L'interprétation de la présence de mutations *ERBB2* et *ERBB3* dans les tumeurs et la définition de leurs conséquences sur la prise en charge thérapeutique restent donc un challenge difficile

Le gène BCR-ABL :

Le gène de fusion BCR-ABL, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. La translocation (9;22) (q34;q11) transpose un segment de l'oncogène ABL situé en position 9q34, à la place d'un segment du gène BCR situé en position 22q11, créant ainsi un gène hybride BCR-ABL.

Le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée. Cela est dû à l'absence de domaines responsables de l'auto-inhibition de la kinase, combinée à la présence de domaines responsables de l'auto-activation. La protéine BCRABL est active de manière constitutive entraînant ainsi l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire (Rea et Cayuela 2014) ; (Faderl et Kantarjian, 1999). Ainsi, par l'activation directe ou indirecte de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, le chromosome Ph1 confère aux cellules un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales. En fonction des points de cassure, le gène de fusion qui résulte de la translocation code pour différentes protéines (distinguées par leurs poids moléculaires différents). Ainsi, dans environ 95 % des cas, la transcription de ce gène de fusion produit une protéine chimérique de 210 kDa, la P210 BCR-ABL. Ce chromosome est retrouvé dans près de 95 % des LMC (Rea, et Cayuela, 2014) ; (Faderl et Kantarjian, 1999). Dans moins de 5 % des cas, les points de cassures surviennent dans des régions alternatives, donnant ainsi naissance à des gènes de fusion et à des transcrits atypiques et codent pour les protéines P190, P210 et P230 dans le cas des LCM ou la protéine P190 dans le cas de LAL (Rea et Cayuela 2014) ; (Faderl et Kantarjian, 1999). En résumé, le gène de fusion BCR-ABL est présent dans l'ensemble des LMC, 3 à 5 % des LAL de l'enfant, et entre 15 et 30 % des LAL de l'adulte (Faderl et Kantarjian, 1999) ; (Farnault, et, Costello, 2015). En conséquence, le gène de fusion BCR-ABL est systématiquement recherché pour poser le diagnostic des LMC et des LAL Ph+. Par ailleurs, depuis l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme traitement des LMC et des LAL Ph+, la

quantification du gène de fusion BCR-ABL est également réalisée dans le cadre du suivi thérapeutique.

Mutation de gène KRAS :

La famille des proto-oncogènes RAS comprend trois gènes bien caractérisés: HRAS, NRAS et KRAS. Le gène KRAS, qui code pour la protéine RAS, est un des oncogènes les plus fréquemment activés dans les cancers, et particulièrement dans les CCR, où il est muté dans 35 à 40 % des cas (.Rajagopalan H et al. 2002.). Les mutations ponctuelles de KRAS touchent dans plus de 90 % des cas les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène, plus rarement les codons 61 et 146, et elles surviennent très précocement au cours de la carcinogénèse colorectale, dès le stade d'adénome. Elles affectent le domaine de liaison du GTP et réduisent l'activité GTPase intrinsèque de la protéine (Bos . 1989), ce qui a pour conséquence une résistance à l'action des protéines GAP nécessaires au retour à l'état inactif de KRAS. Les protéines RAS qui résultent de ces mutations du gène KRAS sont donc constitutionnellement actives, ce qui leur confère un pouvoir oncogénique par l'intermédiaire d'une activation acquise des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans les processus de prolifération cellulaire et d'apoptose.

Mutations du gène BRAF :

L'activation anormale de la protéine kinase BRAF ou de composantes de la voie ERK dont elle fait partie se manifeste dans une forte proportion de tumeurs cancéreuses humaines (Montagut et Settleman .2009). BRAF elle-même est mutée dans 8 % des cancers avec des incidences élevées dans les mélanomes (70 %) et les tumeurs thyroïdiennes (33 %) (Davies H, et al.2002). BRAF s'avère donc être une cible de choix dans les thérapies anticancéreuses comme en témoignent plusieurs essais cliniques en cours (Montagut et Settleman .2009).

Dans sa forme la plus simple, la voie ERK comprend trois kinases, soit RAF, MEK et ERK/MAPK, qui transmettent par le biais de phosphorylations en cascade les signaux émis par la petite GTPase RAS. Cette dernière est elle-même activée par des récepteurs membranaires, le plus souvent des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), en réponse à des signaux extracellulaires de prolifération, de différenciation ou de survie cellulaire (Ashton-Beaucage et Therrien , 2010). Le module RAF-MEK-ERK est l'un des mieux caractérisés dans le domaine de la signalisation intracellulaire. Cependant, plusieurs stades du mécanisme restent encore à élucider comme, par exemple, la séquence exacte des événements conduisant à l'activation catalytique de RAF.

Fusions du gène NTRK :

Le gène du récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine (NTRK) indique aux cellules nerveuses de fabriquer une protéine qui aide les cellules à transmettre de l'information sur les sensations telles que la douleur, la température et le toucher. Quand un fragment du gène NTRK se détache et se lie à un autre gène, on parle de gène de fusion NTRK. Ce changement provoque la formation de protéines anormales, c'est-à-dire les protéines de fusion TRK, qui peuvent favoriser la croissance des cellules cancéreuses (Société canadienne du cancer.2021)

Les fusions de gènes NTRK se trouvent dans plusieurs types de tumeurs adultes et pédiatriques et dans diverses lignées tissulaires et cellulaires. **Les fusions de gènes NTRK** peuvent être regroupées selon la fréquence à laquelle elles sont détectées :

1. Les cancers rares, qui sont enrichis pour **la fusion du gène NTRK** (détecté à une prévalence > 90 %) dans la mesure où ces altérations peuvent être considérées comme des caractéristiques diagnostiques de la tumeur (par exemple, comme pour le carcinome sécrétoire analogue mammaire [MASC] et le carcinome sécrétoire du Sein). Celles-ci sont également connues sous le nom de **tumeurs à haute prévalence**.

2. Les cancers les plus courants (par exemple le cancer du poumon), dans lesquels **la fusion du gène NTRK** est rare (c'est-à-dire la plupart du temps détectés à une prévalence de 5 à 25 % ou < 5 %, également appelées **tumeurs à faible prévalence**).

La rareté de ces anomalies génomiques et leur incidence dispersée dans divers types de tumeurs ont rendu difficile la détection **des protéines de fusion TRK** (Cocco , et Drilon ,.2018) ;(Chen , et Chi ,.2018) .

Mutations génétiques du R-EGF :

La majorité des tumeurs épithéliales sont caractérisées par une activation fonctionnelle de facteurs de croissance agissant sur des récepteurs de la famille EGFR (*epidermal growth factor receptor*). L'EGFR est un récepteur transmembranaire de type tyrosine-kinase, membre d'une famille de quatre protéines structurellement apparentées. A ce jour, plusieurs ligands du récepteur EGFR ont été identifiés, permettant son activation, sa dimérisation, aboutissant finalement à l'autophosphorylation de son extrémité intracellulaire. Cette modification biochimique est à la base d'une cascade de signalisations intracellulaires, régulant la prolifération tumorale, sa capacité d'invasion locale et à distance, sa résistance à l'apoptose ainsi que sa néo-angiogénèse (Ciardiello et Tortora . 2008.)

Le récepteur EGFR est exprimé sur la plupart des cellules des NSCLC (40-85% selon les séries) (Gatzemeier ,et Targeting ,. 2003), ;(Fontanini et al.,1995).

Lorsqu'on révèle sa présence en surface des cellules par immunohistochimie, examen de nos jours mal standardisé. (Herbst , et N Engl 2008) .

D'autres méthodes servant à caractériser l'expression de l'EGFR sont actuellement utilisées en recherche clinique. D'une part l'amplification du gène codant pour l'EGFR peut être mesurée au niveau nucléaire par FISH. Cette surexpression semble être relevée seulement dans environ 30% des cancers épidermoïdes, et rarement (environ 15%) des adénocarcinomes. (Tsao MS, et al ,.2005);(Hirsch FR, et al ,.2008).

Le domaine tyrosine-kinase peut présenter quant à lui des mutations au sein de son domaine catalytique, avec pour conséquence une auto-activation constitutive dans 10-40% des adénocarcinomes, et seulement rarement dans d'autres histologies.(Ciardiello , et Tortora ,. 2008);(Zhu , et al ,.2008). La fréquence de ces mutations semble être significativement accrue chez les patients non-fumeurs, les Asiatiques (30-50% contre environ 10-15% des Caucasiens)et les femmes.(Sequist et Bell . 2007) .

L'importance relative de ce récepteur EGFR dans la carcinogénèse et la progression tumorale semble varier parmi les NSCLC. Les mutations activatrices du gène K-RAS, une GTPase jouant un rôle central dans la transduction du signal en aval du récepteur EGFR, sont présentes dans environ 10-15% des NSCLC et ne semblent presque jamais coexister avec les mutations de l'EGFR

Gène de la polypose adénomateuse colique :

La PAF (**Polypose adénomateuse familiale**) est une maladie, de transmission autosomique dominante, liée à une mutation constitutionnelle du gène APC (adenomatous polyposis coli), localisé sur le chromosome 5 (5q21-22) .(Bosman et Carneiro , 2010.).

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est la moins rare des polyposes digestives, avec une incidence à peu près égale à 1:10 000 habitants (Aretz .et Dtsch 2010). Elle survient avec une égale fréquence chez l'homme et chez la femme et est caractérisée par la présence de multiples adénomes dysplasiques (habituellement plus de 100), localisés au niveau du côlon, du rectum, du grêle, du duodénum et de l'estomac. En l'absence de traitement, le risque de développer un cancer du côlon est de 100 %, habituellement vers l'âge de 30-50 ans.

Gènes de réparation de l'ADN mésappariés :

MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 sont des gènes de réparation de l'ADN mésappariés qui empêchent la copie d'erreurs dans l'ADN lorsque les cellules se divisent. Des chercheurs ont observé des mutations dans ces gènes chez des personnes atteintes du syndrome de Lynch. Les mutations dans un gène de réparation mésapparié font augmenter le risque d'apparition d'un cancer colorectal et d'un cancer de l'utérus (endomètre). Ces mutations font aussi légèrement augmenter le risque de cancer de l'estomac, du rein, de la vessie et de l'ovaire. (Société canadienne du cancer. 2021)

Mutations du gène ALK :

En 2008, des mutations ponctuelles activatrices du gène ALK ont été identifiées dans des tumeurs primaires de NB. Des mutations somatiques ont été identifiées dans des tumeurs sporadiques et des mutations germinales ont été identifiées dans des formes familiales de Neuroblastome (Caren et al. 2008;)(Chen et al., 2008); (George et al., 2008);(Janoueix-Lerosey et al. 2008); (Mosse et al., 2008). Les mutations du gène ALK sont actuellement l'évènement génétique prédisposant au NB le plus fréquent. Ces mutations ont une pénétrance incomplète dans les formes familiales, suggérant qu'un autre évènement génétique soit requis afin de générer les tumeurs. Le statut de l'ensemble des mutations est hétérozygote, seul un cas de NB avec une mutation homozygote a été rapporté jusqu'à présent (Martinsson et al., 2011). Les mutations sont réparties majoritairement dans le domaine tyrosine kinase et conduisent à une activation constitutive du récepteur par autophosphorylation. Elles ont été identifiées dans environ 7% des tumeurs primaires sporadiques. Deux hotspots principaux de mutation ont été décrits aux positions F1174 et R1275. La mutation F1174L n'a pas été observée dans les formes familiales de NB, ce qui laisse supposer que cette mutation puisse être responsable d'une létalité embryonnaire. La mutation R1275Q est présente dans des formes sporadiques, c'est aussi la mutation la plus fréquemment observée dans les familiales de NB mais aussi au regard de l'ensemble des tumeurs, représentant 49% des cas mutés (De Brouwer et al., 2010). Le résidu F1174 est localisé à proximité de l'hélice α C alors que le résidu R1275 est localisé dans la boucle d'activation du domaine tyrosine kinase. Ces deux résidus permettent la stabilisation de la protéine dans sa conformation auto-inhibée en absence de ligand. Les mutations peuvent donc rendre le récepteur constitutivement actif en déstabilisant cette conformation (Lee et al., 2010). Les mutations conduisent à une forte activité kinase du récepteur. Elles présentent des propriétés oncogéniques caractérisées par la capacité des cellules NIH/3T3 sur exprimant des mutants à former des colonies en agar mou

et à former des tumeurs sous-cutanées après xénogreffe chez la souris (Chen et al., 2008). Ces mutations permettent aussi la croissance cellulaire de cellules Ba/F3 en absence d'Il-3 (George et al., 2008). En 2011, deux patients avec une mutation germinale de novo du gène ALK (F1174V pour l'un et R1275V pour l'autre) ont été identifiés (De Pontual et al., 2011). Ils présentaient une association entre un NB et une encéphalopathie sévère associée à une malformation du tronc cérébral. Cette observation suggère que le gène ALK joue un rôle important non seulement dans prédisposition au NB mais aussi dans le développement du système nerveux central. La valeur pronostique des mutations du gène ALK n'est actuellement pas claire. Tout d'abord, les mutations sont présentes dans des NB de bon comme de mauvais pronostic. La métaanalyse publiée par De Brouwer indique qu'à la différence de la mutation R1275Q, la mutation F1174L est associée avec l'amplification de MYCN, qui est un facteur de mauvais 32 pronostic (De Brouwer et al., 2010). Dans cette étude, la survie des patients est plus mauvaise lorsque ALK est fortement exprimé ce qui est en accord avec les observations de Passoni et al.. Cependant, l'association entre la mutation ALKF1174L et l'amplification de MYCN n'est pas confirmée par Pugh et al.. Dans cette étude, la présence d'une mutation du gène ALK est associée à une faible survie, ce qui n'est pas le cas dans l'étude de De Brouwer lorsque l'on regroupe les mutations.

2-1-2-Antécédents familiaux du cancer :

La collecte des antécédents familiaux de cancer permet de recueillir des informations sur les caractéristiques de survenue des cancers au sein des familles. Sur la base de ces informations, il est possible d'évaluer la probabilité de l'existence d'une mutation familiale prédisposant à certains cancers de même que le risque de cancer d'un membre de la famille. Afin d'effectuer l'évaluation formelle du risque de cancer d'un individu, il importe de recueillir son histoire médicale personnelle ainsi que son histoire familiale de cancer, idéalement sur trois générations (Riley , et al. 2012).

L'histoire médicale personnelle devrait contenir ses antécédents de tumeurs bénignes ou malignes, ses maladies graves, ses hospitalisations, chirurgies et biopsies, son histoire de reproduction dans le cas d'une femme, son histoire de dépistage et de surveillance du cancer, l'exposition environnementale ou professionnelle à un cancérigène potentiel (Riley , et al. 2012), (Bennett . 2010.).

Si un membre de la famille a été atteint de cancer, il est particulièrement important de rapporter l'âge au diagnostic, l'apparition à un plus jeune âge étant associée à un risque plus élevé de cancer héréditaire ou familial. Plusieurs autres informations concernant les

apparentés sont importantes à colliger, notamment, le lien de parenté, la date de naissance, l'âge au décès et la cause du décès si décédé, le type, la localisation et le stade du cancer primaire, le nombre de cancers primaires, de récurrences, la présence de métastases (. Ashcraft,et Stewart . 2007). La race, l'origine ethnique, l'ascendance des grands-parents sont aussi nécessaires à obtenir attendu que des mutations spécifiques peuvent être récurrentes dans certaines populations en raison d'un effet fondateur (transmission de variants génétiques identiques d'une génération à l'autre) (Garritano , et al. 2010) ;(Ossa , et Torres . 2016.). Le ratio du nombre d'apparentés atteints et non atteints doit également être considéré de même que l'existence de mutations génétiques connues dans la famille (Riley , et al. 2012), ;(Ashcraft et Stewart .2007) ; (Schneider. 2002).

Les antécédents familiaux de cancer devraient être documentés au début de la trajectoire de soins (Berliner , et Fay , 2007.) Leur mise à jour devrait se faire de façon périodique afin de prendre en compte les événements de santé survenant au fil des années (Riley , et al. 2012);(. Ashcraft ,et Stewart . 2007) ; (Berliner ,et Fay , 2007).

Plusieurs outils ont été développés afin de faciliter la collecte systématique de l'histoire familiale de cancer en milieu clinique. Le développement, la description, l'utilisation et la validation d'outils de collecte de l'histoire familiale ont fait l'objet de nombreux articles scientifiques. (deHoog ,et Stoffers . 2014) ; (Qureshi ,et Raina . 2009.) ;(Wilson , e tChakraborty . 2012) .

Ces outils peuvent être classés en deux catégories: les outils génériques et ceux qui sont spécifiques au cancer. Les outils génériques recherchent les antécédents personnels et familiaux de plusieurs maladies y compris le cancer. Les outils spécifiques sont destinés à la cueillette d'informations familiales relatives à un ou plusieurs cancers. Ces outils peuvent se présenter sous forme de questionnaire papier, de questionnaire électronique, d'entrevue téléphonique ou d'entrevue en face à face. Ils peuvent être utilisés auprès de la clientèle et du personnel médical tant en première ligne qu'en cliniques spécialisées. La plupart des outils recensés peuvent être utilisés de manière autonome par les patients ou leurs apparentés. Certains de ces outils, plus sophistiqués que les autres, peuvent fournir une évaluation du risque de cancer et des recommandations de suivi à l'endroit de la clientèle visée. (Wilson et Chakraborty . 2012)

Le potentiel qu'offre l'histoire familiale pour orienter les professionnels de la santé dans la recherche de facteurs génétiques héréditaires contributives au développement des cancers reste peu exploité. De plus, suite à la réalisation de l'histoire familiale et à l'évaluation du risque de cancer, les personnes admissibles ne sont pas toujours référées en

oncogénétique (Grover , et Syngal .2004) ;(Wood , et Kadlubek , 2014) ; (Wong et Gibbs . 2008) ;(Stuckey , et, Robison . 2016)

2.1.3- Facteurs familiaux :

Les cancers familiaux apparaissent au sein d'une même famille plus souvent que ce à quoi on s'attend par hasard. Les cancers familiaux pourraient ne pas être liés à une mutation génétique connue, mais ils pourraient être dus à une combinaison de facteurs que partage une même famille. Il peut s'agir de choses autour de vous, comme l'endroit où vous vivez. Il peut aussi s'agir de la façon dont vous vivez votre vie, comme ce que vous mangez et le degré d'activité physique que vous faites. Vous pourriez aussi partager certains facteurs génétiques. Un cancer familial n'est pas la même chose qu'un cancer héréditaire, mais il peut être associé à un risque accru de cancer. Le risque est à son degré le plus élevé lorsqu'un membre de votre famille proche est atteint de certains types de cancer, comme le cancer du sein ou le cancer colorectal

(Société canadienne du cancer.2021)

2-2- Facteurs non génétiques :

2-2-1- Facteurs lié a l'individu et son histoire

2-2-1-1- Hormones :

Deux des cancers hormonaux dépendants, le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme , les influences des hormones stéroïdes sexuelles, estrogènes et progestérone, d'une part, androgènes, d'autre part, présentent des points communs. Ce sont des agents promoteurs de tumeurs qui, en activant des récepteurs nucléaires spécifiques, vont stimuler la croissance et la division cellulaire dans leur tissu cible. De plus, les inhibiteurs spécifiques de leur synthèse ou de leur action sur leur récepteur se sont avérés efficaces et sont largement utilisés au premier rang des traitements des cancers ciblés sur des molécules spécifiques intervenant dans leur genèse.(C. Hill, et F. Doyon , 2006) .

Chez la femme, au moins trois cancers (sein, endomètre, ovaire) sont sensibles à des degrés divers aux hormones ovariennes. Le cancer de l'endomètre, très stimulé par les estrogènes, est également induit par le tamoxifène, mais il est protégé de l'effet mitogène des estrogènes par les progestatifs. De même, si les oestro-progestatifs des contraceptifs oraux peuvent légèrement augmenter le risque de cancer du sein en prise prolongée chez la jeune femme, ils protègent du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire (Close . et . Pike, 2004).

La principale hormone impliquée dans la carcinogenèse mammaire est l'estradiol. L'effet biologique des estrogènes sur la cellule est médié par un récepteur spécifique (le RE)

qui agit comme un facteur de transcription. Il existe 2 isoformes de ce récepteur: le RE α et le RE β , qui sont synthétisés par des gènes différents. L'estradiol est le ligand avec la plus grande affinité pour les 2 isoformes. L'activation du récepteur entraîne une dimérisation, qui recrute des molécules corégulatrices. Ce complexe se lie aux ERE (Estrogen-Responsive Elements) dans le domaine promoteur des gènes cibles, ce qui aboutit à leur transcription (Hammond MEH, et al.2010). La liaison du ligand aux récepteurs entraîne des changements conformationnels ; les dimères recrutent ensuite des molécules corégulatrices et se lient à des régions au niveau du promoteur de gènes cibles, ce qui amène à la transcription de ces gènes. L'expression de ces corégulateurs semble jouer un rôle dans la sensibilité de la tumeur à la stimulation hormonale. Les effets de l'activation des récepteurs induite par le ligand sont normalement très contrôlés à plusieurs niveaux, notamment avant, pendant et après la transcription. Dans les cellules cancéreuses, les mécanismes de régulation normale contrôlant l'activation du récepteur par des stéroïdes peuvent être perturbés, induisant alors une prolifération non contrôlée des cellules. Le rôle de la progestérone dans la carcinogenèse mammaire reste très débattu. Une des hypothèses actuelles pour expliquer le potentiel rôle protecteur des progestatifs repose sur l'action corégulatrice du récepteur de la progestérone sur le RE (Carroll ,et Hickey , 2017).

D'autre part, D'un point de vue physiologique, le développement, la croissance et la fonction de la prostate reposent sur la voie de signalisation des androgènes, dont fait partie la testostérone. La testostérone d'origine testiculaire, ou issue de la conversion de précurseurs surrénaliens tels que la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione, est convertie en 5 α -dihydrotestostérone (DHT) par l'enzyme 5 α -réductase, au niveau des tissus cibles. Pour exercer son action, la DHT se fixe au récepteur des androgènes (RA), un facteur de transcription androgéno-dépendant, membre de la famille des récepteurs des hormones stéroïdes et de la superfamille des récepteurs nucléaires (DehmSM,et Tindall DJ. 2017). L'expression du RA jouant un rôle-clé dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses prostatiques. (Labrie , et al.2017) ;(Taplin .2017) .

2-2-1-2- Origine héréditaire :

Certaines familles présentent un risque plus élevé de cancer parce que des membres de la famille sont porteurs d'une mutation génétique héréditaire qui se transmet d'un parent à un enfant. Certaines mutations génétiques héréditaires sont liées à un syndrome du cancer familial (aussi appelé syndrome du cancer héréditaire), comme le syndrome de Lynch. Environ 5 à 10 % de tous les cancers sont héréditaires (société canadienne du cancer ,2021).

Le cancer colorectal héréditaire non polyposique ou HNPCC plus communément appelé syndrome de Lynch représente la forme héréditaire la plus fréquente des cancers colo-rectaux (CCR). Il est responsable de 2-4% de tous les CCR (Patel ,et Ahnen . 2012). Sa transmission est autosomique dominante causée par une mutation germinale des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Il est caractérisé par un phénotype tumoral spécifique associant une instabilité microsatellitaire et une perte d'expression des protéines MMR. A côté du risque de CCR, le syndrome de Lynch est caractérisé par une augmentation du risque de cancers extra coliques représentés essentiellement par le cancer de l'endomètre (Bonadona, et al. 2011).

En ce qui concerne les histoires familiales de cancers du sein, une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 est retrouvée dans 40 à 60% des familles avec prédisposition héréditaire au cancer du sein sans cancer de l'ovaire selon les études. (Gillet , et Moens .2015.) .

Le syndrome sein-ovaire (Hereditary Breast Ovarian Cancer) Responsable de la majorité (entre 65 et 80%) des cas de cancers du sein et/ou ovaire héréditaires est lié à la présence d'une mutation germinale dans le gène BRCA1 ou BRCA2. Ces gènes suppresseurs de tumeurs sont impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (Roy R, et Chun J, 2016).

Les mutations inactivatrices germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 se transmettent de manière autosomique dominante (risque de 50% de transmission dans la descendance et ce, à chaque grossesse). Les mutations inactivatrices du gène BRCA1 augmentent fortement le risque de développer un cancer du sein (70% au lieu de 12% pour la population générale) mais également de l'ovaire (40% au lieu de 1 à 1,5% pour la population générale) (Van Marcke ,et Duhoux . 2016). Ces risques semblent moins élevés chez les patientes porteuses d'une mutation inactivatrice dans le gène BRCA2 (50% pour le cancer du sein, et 16% pour le cancer de l'ovaire) (Van Marcke , et Duhoux .2016). Des risques modérés de développer d'autres cancers sont également notés, principalement chez les patient(e)s porteurs d'une mutation dans le gène BRCA2 (Stuckey ,et Onstad . 2015). Parmi ces risques modérés on note le cancer du sein et de la prostate chez l'homme, mais également un risque de cancer du pancréas, du côlon ou de mélanome pour les deux sexes (Stuckey , et Onstad . 2015). De plus, des facteurs génétiques faibles ou modérés modifient la pénétrance des mutations chez les personnes porteuses.

2-2-1-3- maladies inflammatoires ou auto-immunes :

Le lien entre inflammation et cancer repose sur des observations épidémiologiques d'associations de maladies, notamment en oncologie digestive. De nombreuses maladies inflammatoires chroniques digestives prédisposent à la survenue d'une prolifération tumorale. Si l'exemple le plus démonstratif est la gastrite chronique secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, d'autres pathologies inflammatoires intéressant différents segments digestifs constituent des facteurs de risque de survenue de cancer : les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) [rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn], la cholangite sclérosante primitive, les hépatites chroniques, qu'elles soient virales, métaboliques ou auto-immunes, et les pancréatites chroniques alcooliques ou héréditaires . (Département de pathologie, hôpitaux universitaires Paris-Centre, université Paris-Descartes, Paris.2017)

La relation entre maladies auto-immunes ou systémiques et cancers n'est pas fortuite et a déjà été décrite. Une pathologie auto-immune peut représenter le starter pour développer ultérieurement un cancer solide ou une hémopathie maligne. D'autre part un cancer peut induire des manifestations auto-immunes spontanément ou secondairement à des thérapeutiques anti-tumorales.

(La Revue de Médecine Interne Volume 40, 2019) .

À partir des registres médicaux suédois, les chercheurs ont analysé des données recueillies entre 2006 et 2012 concernant 5.000 patientes atteintes d'un lupus érythémateux systémique (maladie inflammatoire chronique auto-immune). Ces données ont été comparées à celles d'un groupe témoin constitué de plus de 28.000 femmes en bonne santé. L'âge moyen au début du suivi était de 51 ans. Selon les résultats, les femmes atteintes d'un lupus sont deux fois plus à risque de développer un cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes en bonne santé. De plus, les femmes étant soignées du lupus par le biais d'agents immunosuppresseurs ont un risque plus grand de développer une dysplasie cervicale ou une forme invasive du cancer que les femmes soignées avec des anti-inflammatoires (Pr Khayat, 2016).

Étude suédoise publiée dans la revue "Arthritis and Rheumatism" La polyarthrite rhumatoïde est associée à une augmentation de la survenue d'un lymphome ou de cancer du système lymphatique, ce dernier jouant un rôle dans la capacité de l'organisme à combattre les infections, selon une

De l'avis de l'auteur principal, le Dr Lars Klareskog de l'université Karolinska à Stockholm, " *étant donné que le risque de lymphome a été associé à l'activité durable et sévère d'une PR*

(polyarthrite rhumatoïde), un traitement agressif peut réduire un tel risque en luttant contre toute inflammation récurrente et chronique "

(Arthritis and Rheumatism, vol 54 ,2006)

Le dilemme reste parfois de faire la distinction entre syndrome paranéoplasique auto-immun ou une maladie auto-immune authentique surtout si le diagnostic a été concomitant. D'autres études sont aussi nécessaires pour mieux étudier ce lien de causalité ou encore les facteurs prédictifs de néoplasie aux cours des maladies systémiques afin de les prévenir et les détecter précocement (S. Derbel, Zet . Boussema, 2019)

2-2-1-4- Taux de cholestérol :

Le cholestérol est un élément essentiel des membranes cellulaires et son homéostasie est cruciale pour la fonction des cellules normales (Maxfield et Tabas, 2005) . Le cholestérol est associé au cancer puisqu'il est le précurseur des hormones stéroïdiennes largement impliquées dans la progression tumorale comme les œstrogènes et aussi dans la mort cellulaire avec le cortisol (Silvente-Poirot et Poirot 2014). Le taux de cholestérol a tendance à être élevé dans les cellules cancéreuses, mais sa signification est actuellement controversée (Smith et Land, 2012) ;(Krycer et Brown ,2013).

Certaines études épidémiologiques suggèrent une association positive entre un taux de cholestérol sérique élevé et le risque de certains types de cancer (Shafique et al. ,2012);(Allott et al. ,2014). Par exemple, une augmentation de 10 mg/dL du cholestérol était associée à une augmentation de 9 % de la récurrence du cancer de la prostate (Allott et al. ,2014) . De plus, une autre étude suggère que l'utilisation de statines était associée à une diminution du risque de mélanome, de lymphome non hodgkinien, de cancer de l'endomètre et du sein (Jacobs et al. ,2011) ;(Cardwell et al. 2014) alors qu'un autre rapport documente une réduction dose-dépendante de la mortalité par cancer colorectal avec l'utilisation de statines. En 2012 une étude cas-témoins portant sur 295 925 patients atteints de cancer a suggéré un lien entre l'utilisation de statines et une légère réduction de la mortalité liée au cancer pour 13 types de cancer différents (Nielsen et al. 2012) .

Étonnamment, un nombre égal d'études épidémiologiques ne suggèrent aucune association entre le cholestérol et le cancer (Nielsen et al. 2012) ;(Pedersen et al. , 2000). En fait, dans certains cas, le cancer était lié à de faibles taux de cholestérol et les statines étaient alors supposées avoir des propriétés cancérogènes (Newman et Hulley ,1996);(Matsuzaki et al. ,2002) .

En 2018, le cholestérol sérique total (TSC) a été connecté avec risque de cancer du pancréas. Il a été observé que le risque de développer un cancer du pancréas augmente lorsqu'il est lié à TSC inférieur indépendant des statines. Dans cette optique, la TSC a été proposée comme biomarqueur possible pour la stratification du risque, le dépistage et le diagnostic précoce du cancer du pancréas dans les futurs modèles de prédiction clinique (Chen et al. ,2018).

Ces données épidémiologiques contradictoires sont la principale raison de l'incertitude concernant le rôle du cholestérol dans le développement du cancer et il est actuellement difficile de savoir comment cela pourrait être résolu

2-2-1-5- diabète :

Plusieurs travaux se sont intéressés à étudier le risque de diabète en cas de cancer , parmi les patients présentant un cancer, le risque de mortalité était plus élevé en cas de présence concomitante ou non d'un diabète. Une récente méta-analyse regroupant 23 études a montré un risque relatif de 1,41 (IC 95% : 1,28-1,55) de mortalité, toute cause confondue, en cas de cancer chez les personnes diabétiques par rapport aux individus sans diabète. A noter que l'association est statistiquement significative uniquement pour les cancers de l'endomètre, du sein, du côlon et du rectum. Les explications de ce risque de mortalité plus élevé chez les patients diabétiques présentant un cancer sont multiples. Tout d'abord les différents mécanismes favorisant la prolifération cellulaire pourraient jouer bien évidemment un rôle prépondérant. De plus la présence de comorbidités plus fréquentes chez les patients diabétiques, telles que la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque ou rénale, peut influencer le clinicien à traiter ces patients de manière moins agressive sur le plan oncologique. Le patient diabétique est aussi à risque plus élevé de développer des complications potentiellement mortelles sur des interventions en lien avec un cancer. Enfin, la prise en charge du cancer peut détourner l'attention du patient et de son soignant de la prise en charge diabétique et ainsi accélérer la progression des complications liées au diabète (Barone , Snyder CF.2008).

Plusieurs observations épidémiologiques, Des études ont démontré que des niveaux élevés d'insuline endogène sont associés à un risque plus élevé d'incidence de cancer et mortalité, y compris risque colorectal (Jenab,et al .2007), endométrial (Lukanova , et al 2004) ; (Gunter , et al 2008), prostate (Di Sebastiano , et ,Mourtzakis .2018) et cancer du sein (Ahern , et Tamimi 2013) ;(Verheus , et al .2006). Contrairement aux résultats de l'hyperglycémie, l'IRM études soutiennent une association causale entre des niveaux plus

élevés d'insuline à jeun et risque d'endomètre (NeadKT, et al 2015), sein (Shu , et al 2019), poumon (Carreras-Torres , et al 2017) et le cancer du pancréas (Carreras-Torres ,et al 2017) et le carcinome à cellules rénales (Johansson , et al 2019).

Il existe plusieurs explications au rôle causal de l'insuline, directement ou indirectement, dans l'incidence du cancer et le risque de mortalité.

L'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) peuvent localement contribuer à la prolifération des cellules tumorales (Ordener , et Adessi .1993).

Des études épidémiologiques observationnelles ont rapporté un lien positif entre les taux d'IGF-1 circulant et un risque accru de cancers particuliers, bien que les associations varient selon les sites (Renehan , et Egger 2004).

Un autre prétendu mécanisme est que l'hyperinsulinémie inhibe la production de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) dans le foie, entraînant une élévation des hormones libres (dont les œstrogènes et la testostérone), qui sont pro-prolifératives et anti-apoptotiques (Tan ,et al 2018).

Conformément à cela, les études par résonance magnétique ont rapporté une association entre les hormones sexuelles et le moment de la puberté et le cancer du sein et de l'endomètre chez la femme (Nestler,et al 1991) ;(Day ,et al 2017) et entre le moment de la puberté et le cancer de la prostate chez les hommes

En 2005, d'importants progrès ont été réalisés dans notre compréhension de maladies complexes dont le diabète de type 2 et le cancer.

On discute des exemples qui fournissent les preuves les plus convaincantes pour l'étiologie génétique partagée entre les deux maladies, discuter les gènes de susceptibilité partagés et mettre en évidence des scénarios qui peuvent entraîner une mauvaise interprétation de l'étiologie commune. Épreuves pour les allèles de risque de diabète de type 2 augmentant le risque de Plusieurs types de cancer, dont le foie, le pancréas, cancer de l'endomètre, du sein, colorectal, de la vessie et du rein et le lymphome non hodgkinien,(Dimou , et al 2019).

Les preuves d'une étiologie génétique partagée entre ces cancers est rare. Plusieurs gènes de susceptibilité de diabète de type 2 sont associés au développement du cancer, pourtant, cela n'implique pas nécessairement une étiologie génétique partagée. Cela serait démontré par l'identification du même variante génétique et allèle à risque (ou ceux en déséquilibre de liaison) qui prédisposent indépendamment à la fois au diabète de type 2 et le cancer.

La variation génétique au TCF7L2 (facteur de transcription 7 comme 2) est peut-être la meilleure et la plus étendue exemple étudié de cela. Le facteur de transcription codé par

TCF7L2 fonctionne à la dernière étape de la transduction canonique de la signalisation Wnt cascade (Johnson , et Renehan .2012).

Des études génétiques ont rapporté une association positive entre les allèles prédisposant au diabète de type 2 au sein TCF7L2 et cancer, y compris colorectal (Adams JD, et Vella A .2018) ;(Folsom, et Boerwink .2008), sein (Zhang ,et al 2014) ;(Burwinkel , et al 2006).Hépatocellulaire (Purrington , et al 2014) et cancer de la prostate agressive (Ling , et al 2013).

Une récente méta-analyse complète a trouvé les allèles de risque de diabète type2 chez huit variantes du TCF7L2 étaient associés à un risque accru de cancer du sein, colorectal et du poumon et gliome (Agalliu , et al 2008).

L'association entre les allèles de risque du diabète de type 2 dans Le TCF7L2 et un risque plus élevé de cancer colorectal ont été répliqués dans plusieurs études (Zhang M, et al 2018) ;(Folsom , et Boerwink 2008) ;(Shim , et Kweon ,2016).

Dans une étude, parmi 37 risques de diabète de type 2 allèles, deux (dans FTO et MTNR1B) ont montré des associations nominalement positives avec le risque de cancer du pancréas et un a montré une association inverse (en BCL11A) (Pierce , et Ahsan 2011). Dans un autre, parmi 33 allèles à risque de diabète de type 2, trois (dans FTO, TCF7L2 et PRC1) ont été trouvés associés au cancer du sein [Cancer génome Atlas Network 2012).

De manière incohérente, deux études supplémentaires ont montré des associations nulles avec le cancer du sein dans toutes les variantes du diabète de type 2 testé (Zhao , et al 2016) ;(Chen ,et al 2011).

L'épidémiologie observationnelle montre que plusieurs cancers sont positivement associés au diabète de type 2 ; cependant, le cancer de la prostate est avéré systématiquement être inversement associé. Dans accord, plusieurs allèles de risque de diabète de type 2 ont été trouvés à associer à un risque réduit de cancer de la prostate. Les allèles à risque de diabète de type 2 dans PPARG (codant pour le récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases γ [PPAR γ]) et HNF1B (codant hépatocyte nucléaire facteur 1 homéoboîte B) (Kasper , et Giovannucci ,2006) diminuent le risque de cancer de la prostate.

Le cancer de la prostate semble faire exception et bon nombre de travaux montrent un risque abaissé de sa survenue en cas de diabète. Une récente méta-analyse, incluant au total dix-neuf études, indique un risque de survenue abaissé de 16% du carcinome prostatique chez les diabétiques, mais avec toutefois la présence d'une hétérogénéité significative entre les études.

La raison de cet effet protecteur serait due à des taux inférieurs de testostérone en cas de diabète. De récentes découvertes ouvrent également la voie à une piste génétique avec la mise en évidence d'un gène *HNF1B* pouvant prédisposer à l'apparition d'un diabète et possédant aussi un effet semble-t-il protecteur vis-à-vis du développement du carcinome prostatique

Tableau 1 : Résultats de méta-analyses sur le risque relatif de survenue de différents cancers chez des patients diabétiques par rapport à des non-diabétiques (Vigneri ,et al. 2009) .

Références	Cancers	Types d'études incluses	Risque relatif (IC 95%)
El-Serag ¹	Foie	7 études de cohorte 13 études cas-témoin	2,51 (1,9-3,2) 2,5 (1,8-3,5)
Huxley ²	Pancréas	19 études de cohorte 17 études cas-témoin	1,73 (1,59-1,88) 1,94 (1,53-2,46)
Friberg ³	Endomètre	3 études de cohorte 13 études cas-témoin	1,62 (1,21-2,16) 2,22 (1,8-2,74)
Larsson ⁴	Sein	15 études de cohorte 5 études cas-témoin	1,2 (1,11-1,3) 1,18 (1,05-1,32)
Larsson ⁵	Vessie	3 études de cohorte 7 études cas-témoin	1,43 (1,18-1,74) 1,37 (1,04-1,8)
Larsson ⁶	Côlon/rectum	9 études de cohorte 6 études cas-témoin	1,29 (1,16-1,43) 1,36 (1,23-1,5)
Mitri ⁷	Lymphome non hodgkinien	5 études de cohorte 11 études cas-témoin	1,41 (1,07-1,88) 1,12 (0,95-1,31)
Kasper ⁸	Prostate	10 études de cohorte 9 études cas-témoin	0,81 (0,71-0,92) 0,89 (0,72-1,11)

2-3- facteurs socio-démographiques :

2-3-1- Age :

Avec l'avancée en âge, les mutations génétiques s'accumulent au sein des cellules de l'organisme de façon aléatoire ou sous l'influence de facteurs de risque exogènes (comme les composants de la fumée de tabac, les rayonnements UV, etc.), Plus nous vieillissons et plus ces anomalies génétiques sont nombreuses et peuvent aboutir au développement d'un cancer. Même si les cancers surviennent chez des patients de tous âges, leur risque de survenue augmente avec le vieillissement, notamment après 65 ans. (INCa., 2015).

Les processus de vieillissement se caractérisent par les altérations des systèmes endocrinien et immunitaire, mais restent essentiellement marqués par le phénomène dit de sénescence. Les cellules sénescents s'accumulent dans la quasi-totalité de nos organes avec

l'âge (Abbadie et , Pourtier 2017). Cette dernière est une réponse cellulaire caractérisée par un arrêt stable et irréversible du cycle cellulaire, par activation de gènes suppresseurs de tumeur : TP53 et RB (McHugh et Gil, 2018) ;(McHugh , et Gil 2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J Cell Biol). Le phénomène de sénescence s'accompagne de modifications morphologiques, métaboliques, génétiques, épigénétiques et fonctionnelles de la cellule. Cela n'est pas la conséquence d'une perte de fonction, mais une modification de la structure conduisant à une perte de fonction donnant une cellule qui n'est plus apte à agir en cas de stress (De Magalhães , et Passos 2018).

La sénescence a été décrite pour la première fois par Leonard Hayflick au début des années 1960. Il définit cet état sénescence comme une horlogerie biologique interne liée à la division cellulaire correspondant au vieillissement cellulaire (Falandry et al, 2014) ;(Falandry , et Gilson ,2014).Cet arrêt de la prolifération fait suite au raccourcissement des télomères à chaque réplication, et donc une perte d'information génétique, jusqu'à atteindre une taille critique qui initiera la sénescence dite réplivative. Au niveau des télomères, les séquences télomériques ne sont pas nues et interagissent avec le complexe Shelterin, composé de 6 protéines (TRF1, TRF2, POT1 et des protéines de liens RAP1, TIN2, TPP1), qui a pour rôle la protection de l'ADN afin que ce dernier ne soit pas reconnu comme une cassure double brin pour éviter les mécanismes de réparation de l'ADN

La sénescence, lorsqu'elle est transitoire, peut être bénéfique en jouant un rôle dans le développement embryonnaire normal, le maintien de l'homéostasie tissulaire (cicatrisation) et lorsqu'elle bloque la prolifération cellulaire présentant une instabilité génétique afin de lutter contre le phénomène de tumorigenèse. Cela se fait cependant aux dépens de sa capacité de régénération ;(Pérez-Garijo ,et Steller 2014). Plusieurs éléments de preuve suggèrent que la réponse de sénescence supprime la tumorigenèse tôt dans la vie, mais la persistance chronique de ces dernières semblerait favoriser le processus de tumorigenèse chez les sujets âgés (DeMagalhãeset 2013). How ageing processes influence cancer. Nat Rev Cancer. 13(5): 357-65). En effet, il est désormais établi que des cellules sénescences s'accumulent dans la quasi-totalité de nos organes dans le cas d'un vieillissement normal de l'organisme.

2-3-2- Sexe :

Le génome d'une femme est à la fois très proche et très différent de celui d'un homme. Ainsi, la similarité génétique entre deux hommes ou deux femmes approche les 99,9 %, alors qu'une femme partage 98,5 % de son code génétique avec un homme. (Page DC. 2003 Curt Stern., Hum 2004) Ces diversités représentent évidemment le fondement de la différenciation sexuelle, mais pourraient représenter aussi une raison des variations d'incidence, de progression, de potentiel métastatique et de réponse au traitement des cancers urologiques entre hommes et femmes. Plusieurs autres hypothèses incriminant le rôle des thérapies hormonales, des hormones sexuelles, de l'expression des récepteurs aux androgènes/œstrogènes et des comportements sociaux (tabac, alcool,...) sont avancées pour expliquer ces inégalités hommes-femmes face au cancer (Shastry et. Hum 2002)

Le risque de développer un cancer de la vessie au cours de sa vie est trois fois plus élevé pour un homme que pour une femme. L'âge moyen des hommes au moment du diagnostic est de 62 ans alors qu'il est de 67 ans chez la femme.⁸ De plus, le nombre de nouveaux diagnostics reste constant chez la femme, alors qu'une augmentation de l'incidence est observée chez l'homme. (American Cancer Society. 2014.) ; (Davis-Dao , et al. 2011;)

La consommation de tabac représente le facteur de risque le mieux établi dans le développement, la récurrence et la progression du cancer de la vessie.(Crivelli , et al. 2014) Il est estimé que l'utilisation de tabac demeure plus fréquente chez l'homme que chez la femme, bien que cette différence tende à diminuer.(Ng , et al.2014) .

Une étude incluant 916 patients présentant un cancer de la vessie de stade T1, de haut grade, a démontré que le sexe féminin représente un facteur de risque indépendant de récurrence (HR : 1,36 ; IC 95 % : 1,07-1,72 ; p = 0,012).(Kluth , et al. 2013) Dans une série de 517 patients bénéficiant d'une cystectomie radicale pour cancer de la vessie, les femmes présentaient un cancer de stade plus avancé (p = 0,017), un risque accru de métastases ganglionnaires (p = 0,047) et une proportion plus élevée de chimiothérapie adjuvante (p = 0,009).¹⁷ Messer et coll. ont aussi montré un risque accru de récurrence et de mortalité lié au cancer chez les femmes, comparées aux hommes (p = 0,007)

Plusieurs auteurs ont évoqué le rôle des hormones sexuelles et de leurs récepteurs dans le développement et le comportement du cancer de la vessie.(Lucca , et Klatte . 2014) La surexpression du récepteur aux androgènes a été démontrée dans le cancer de la vessie invasif, suggérant un rôle de la testostérone dans la carcinogénèse.(Boorjian , et al. 2004.);(DairikiShortliffe , et Wang . 2014) .

Le rôle des œstrogènes et de leurs récepteurs est plus difficile à caractériser.L'effet des œstrogènes est relayé par deux types de récepteurs : les récepteurs alpha, principalement

exprimés dans les cancers de vessie superficiels, et les récepteurs bêta, surexprimés dans les cancers plus invasifs. (Hsu, et Yeh .2013) Alors que le rôle du récepteur aux œstrogènes alpha semble protecteur, le rôle du récepteur aux œstrogènes bêta reste ambigu. (Hsu I, et al. 2014) En effet, les œstrogènes semblent agir de deux façons : si, d'un côté, ils paraissent inhiber le développement du cancer de la vessie, de l'autre, ils semblent favoriser la progression de la maladie une fois que le cancer est diagnostiqué. (Han, et Cui, .2014).

La pathogénèse du CCR est cependant complexe et il est maintenant reconnu que ces facteurs puissent agir différemment chez les hommes et les femmes et d'une section à l'autre du gros intestin, Au Québec, entre 1984 et 2006, les femmes affichent des taux de CCR systématiquement inférieurs aux hommes, tout particulièrement pour le cancer du rectum. De même durant cette période, les taux d'incidence du CCR ont évolué différemment selon le sexe et le site anatomique. Chez les hommes, l'incidence du cancer au côlon proximal a subi une hausse constante depuis 1984 (différence relative entre 2006 et 1984 (DR06-84 = 21 %), tandis que l'incidence au côlon distal (DR06-84 = -20 %) et au rectum (DR06-84 = -15 %) ont généralement été en baisse, mis-à-part une hausse non significative autour des années 1997-2001. Chez les femmes, l'incidence du cancer au côlon proximal est demeurée stable, alors qu'elle a diminué de façon régulière au côlon distal (DR06-84 = -34 %) et au rectum (DR06-84 = -22 %). L'incidence des autres CCR (cancer du tractus digestif avec localisation non spécifiée, de l'appendice, chevauchant deux sites ou de localisation indéterminée) a légèrement diminué pour les deux sexes, Pour la période 2002-2006, la proportion des cancers au côlon proximal, distal et au rectum est, respectivement, de 33 %, 21 % et 39 % chez les hommes et de 42 %, 20 % et 29 % chez les femmes. (Larsen et Bray . 2010)

2-4- facteurs liés à l'habitude de vie et nutrition :

2-4-1- Activité physique:

Une activité physique régulière d'intensité modérée à élevée, tout au long de la vie, réduit les risques de développer un cancer. Les données sont probantes pour le cancer du côlon, le cancer de l'endomètre et le cancer du sein. Elles sont plus limitées pour d'autres cancers (en particulier pour les cancers des poumons, de l'œsophage et du foie) (World Cancer Research Fund, 2018)

Dans le cancer du sein, l'AP est associée à une diminution de 20 à 30 % du risque estimé. Cet effet bénéfique est observé uniquement après la ménopause quel que soit le type d'AP considéré. Dans le cancer de l'endomètre, l'AP est associée à une diminution du risque

de l'ordre de 25 %. Dans le cancer du côlon, l'AP est associée à une diminution du risque de l'ordre de 15 % à 50 % (Campbell ,etGapstur . 2013) .

Le cancer de l'estomac est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde et prend le troisième rang en ce qui concerne la mortalité reliée au cancer (WHO IafRoCWHOI. GLOBOCAN 2012). Les patients se présentent souvent tardivement dans la maladie, ce qui la rend inopérable et le pronostic de survie à 5 ans est inférieur à 5 % (Lello,et Edna .2007).

L'AP représente une stratégie intéressante dans la prévention primaire du cancer de l'estomac, car peu coûteuse et sans risque. Ainsi, les personnes physiquement actives pourraient voir leur risque de cancer gastrique diminuer de 21 % en comparaison aux personnes moins actives physiquement (Singh , et Iyer . 2014) .

La réduction du risque de cancer gastro-œsophagien semble d'autant plus importante lorsque l'AP est d'intensité modérée à intense et qu'elle s'effectue à une fréquence de 5 fois par semaine (Behrens , et Leitzmann .2014.). On observe par ailleurs, cette même tendance protectrice de l'AP pour les cancers de la vessie (Keimling , et Leitzmann .2014.), du poumon (Sun , et Xu ..)et gynécologiques (McTiernan et Vongruenigen . 2010)

Dans une étude évaluant les effets de l'activité physique sur la carcinogenèse de cellules de cancer de la prostate, 10 individus sains ont pratiqué 60 minutes d'activité physique à vélo d'intensité croissante, avec prise de sang avant et après l'exercice puis exposition du sérum à des cellules sensibles aux androgènes de la lignée LNCaP naïves d'activité p53. Le sérum après activité avait pour effet une diminution de 31 % de la prolifération des cellules LNCaP, mais sans stimulation directe de l'apoptose. L'analyse des sérums mettait en évidence l'augmentation des niveaux d'IGFBP-1 et une diminution d'IGF (Insulin-like Growth Factor) est bien documenté dans la suppression de l'action de p53.(Rundqvist , et al.2013).

Dans une autre étude, s'intéressant aux effets de l'activité physique sur la carcinogenèse des cellules hormone sensible du cancer prostatique LNCaP, lorsque ces cellules étaient au contact d'un sérum prélevé auprès de patients pratiquant une activité physique régulière (1 heure d'échauffements suivi de 45-50 minutes d'activité physique continue et plus intense, 5 fois par semaine pendant au moins 10 ans) il était observé une diminution de 27 % de la croissance cellulaire, une augmentation de l'apoptose de 71 % et une augmentation de 100 % de la protéine p53(gène suppresseur de tumeur, joue un rôle crucial dans la sauvegarde du génome.) comparativement au sérum de patients sédentaires.(Leung et Barnard .2004)

Pour les patients en phase active de traitement, un effet bénéfique de l'AP a été observé sur le fonctionnement physique et le fonctionnement social à 12 semaines et 6 mois de suivi, de même que sur le niveau d'anxiété aux mêmes étapes de suivi. Un effet positif de l'AP sur la qualité de vie relative à l'état de santé, tous les aspects inclus, a été rapporté à 12 semaines de suivi(+47 %), chez les patients en traitement actif pour leur cancer. Sans pouvoir en tirer de conclusions, une tendance positive a été observée pour l'image corporelle, l'estime de soi, les fonctions cognitives, la dépression, la douleur, la spiritualité et la perception globale de santé (Mishra , et Topaloglu . 2012)

2.4.2- Obésité et prise de poids :

Il est démontré que 16 types différents de cancer sont aujourd'hui liés à l'obésité. Le tissu adipeux, ou la graisse, peut influencer le développement du cancer de multiples manières et cela dépend du type de graisse et de sa distribution dans le corps (Cancer Prévention Research 2017).

Plusieurs études ont déjà mis en évidence l'existence d'un lien entre le **surpoids** ou l'**obésité** et l'apparition d'un **cancer**. En effet, chez les personnes présentant un excès de poids, on observe un taux plus élevé concernant plusieurs hormones. Ainsi, un surpoids est associé à un risque plus élevé de développer le **cancer colorectal**, du **pancréas**, de l'œsophage, du rein, de l'endomètre, du **sein**, de l'ovaire, du **foie**, de la **prostate**, de la vésicule biliaire ou encore les **leucémies** et les **lymphomes**, selon l'INCa (Institut national du cancer). De plus, l'**excès de poids** lorsque l'on est atteint de **cancer**, augmenterait le risque de mortalité, ainsi que le risque de récurrence. (Kyrgiou et coll. 2017.)

Les chercheurs étudient le lien entre le tissu adipeux blanc et le cancer depuis des décennies.

En effet, les dépôts adipeux blancs tels que le coussinet adipeux omental sont une destination métastatique courante pour de nombreuses cellules tumorales (Clark, ; et Krishnan, . 2013).

Il a été démontré que les adipocytes omentaux améliorent l'invasivité des cellules cancéreuses gastriques en fournissant de l'acide oléique, ce qui a induit l'activation de Signalisation PI3K/Akt dans les cellules tumorales ; ce processus a été associé à des augmentations du facteur pro-invasion MMP-2 et a été démontré à la fois in vitro et en utilisant le poulet modèle de membrane chorioallantoïque (CAM) (Shang, .et ; Qiao, .;2020.). Les adipocytes omentaux ont également été montrés pour induire l'expression de la protéine de liaison aux acides gras 4 (FABP4) dans les cellules cancéreuses de l'ovaire et favoriser les métastases et la résistance aux médicaments carboplatine(Mukherjee, .;et Lengyel, .2020).

Ainsi que le risque de cancer colorectal a été augmenté de façon significative pour les patients avec une durée enregistrée de l'obésité de 4-8 ans (Peeters et al., 2015). En particulier l'indice de l'obésité abdominale est le facteur de risque le plus important pour le cancer du côlon que l'adiposité générale, au moins chez les femmes (Aleksandrova et al., 2013).

Les hommes obèses ont un risque plus élevé du cancer colorectal par rapport aux hommes de poids normal, mais l'association entre l'obésité et le cancer du rectum est plus faible que d'un cancer du côlon (Gribovskaja-Rupp et al. 2011).

Selon les données épidémiologiques, l'obésité est associée à un risque accru de 30 à 70% du cancer du côlon chez l'homme (Bardou et al., 2013). Tandis qu'il y a une faible association entre l'obésité et le cancer du côlon chez les femmes par rapport aux hommes, et aucune association appréciable entre l'obésité et le cancer du rectum chez les femmes (Gribovskaja-Rupp et al. 2011).

En 2012, le rapport publié par l'Institut National de Veille Sanitaire et par l'Institut National du Cancer montre une incidence tous cancers confondus de 200 350 cas chez l'homme et de 155 004 cas chez la femme, avec une mortalité de 85 255 personnes chez l'homme et de 63 123 personnes chez la femme, en France. (Binder-Foucard.,et, Bossard .2013).

Il existe une augmentation d'incidence des cancers de 1,2 % par an chez les hommes et de 1,4 % par an chez les femmes, pouvant être mise en relation avec une augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité. Une méta-analyse a évalué la relation entre l'IMC et l'incidence des cancers, et a mis en évidence une augmentation du risque de cancer chez les patients obèses par rapport à ceux de poids normal :

- cancer de l'endomètre : risque 2 à 6 fois plus élevé
- cancer du sein : risque augmenté de 30 à 50 % chez la femme ménopausée.
- cancer colorectal : risque 1,5 à 2 fois plus élevé chez l'homme et 1,2 à 1,5 fois plus élevé chez la femme
- cancer du rein : risque 1,5 à 3 fois plus élevé
- adénocarcinome de l'œsophage : risque multiplié par 2 à 3
- cancer de la vésicule biliaire : risque augmenté de 60 %
- carcinome hépatocellulaire : risque relatif de 1,89
- cancer du pancréas, du cardia gastrique, de la prostate et cancers hématopoiétiques (leucémie, lymphome non hodgkinien, myélome multiple) : le risque semble augmenté sans chiffres précis de ce risque

- cancer de l'ovaire, de la thyroïde et du col de l'utérus : la relation entre obésité et augmentation du risque reste encore discuté. Cependant, il est difficile d'établir un lien causal précis entre le poids et le risque de cancer, du fait de nombreux autres facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques. (Binder-Foucar., et, Bossard .2013).

D'un point de vue physiopathologique, l'hyperinsulinémie chronique provoquée par l'obésité augmente la biodisponibilité plasmatique de l'IGF-1 dont les effets sur les cellules cibles favorisent la formation des cancers (mitogénèse, inhibition de l'apoptose, angiogénèse, régulation cellulaire et augmentation de la migration cellulaire). Les adipokines sécrétées par le tissu adipeux, en particulier la leptine et l'adiponectine, et les stéroïdes sexuels pourraient aussi être impliqués.(Fezeu..et, Czernichow . 2011.)

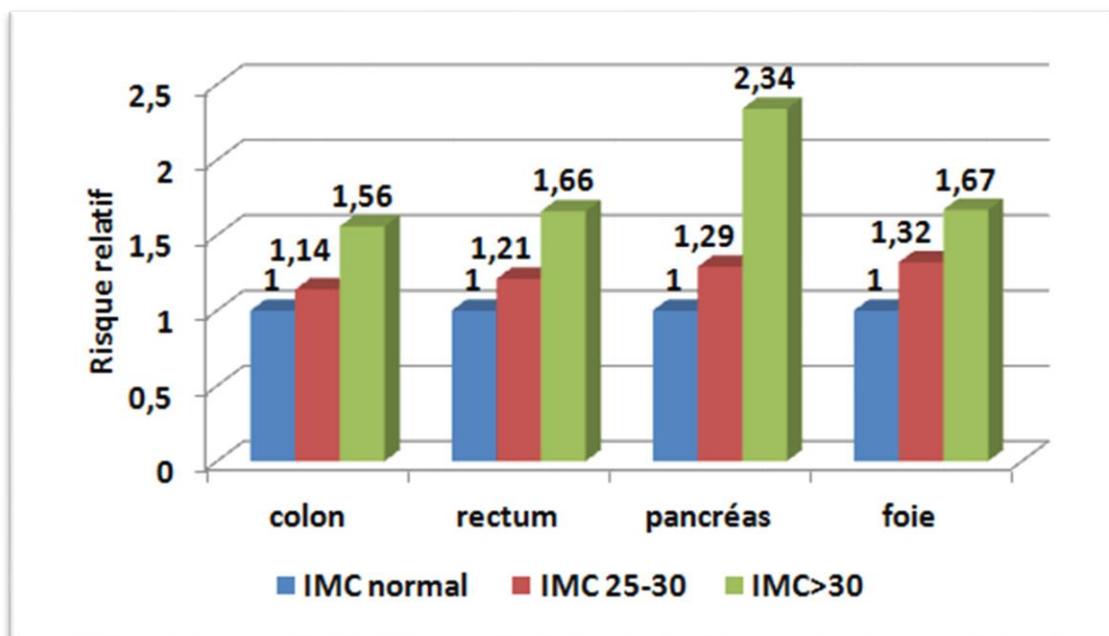


Figure 7 : le lien entre l'indice de la masse corporelle (IMC) et le risque relatif de différents types de cancers : colon , rectum , pancréas , foie (groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche.(France) , 2018) .

L'obésité non seulement accroît le **risque d'apparition** de plus d'une dizaine de cancers, mais aussi diminue le **taux de survie**. En cas de leucémie, le cancer le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent, le risque de rechute est 50% plus élevé en présence d'obésité. Des chercheurs tentent de comprendre l'origine de ce problème et une équipe s'est intéressée non pas aux cellules tumorales, mais aux **adipocytes**, les cellules adipeuses de la graisse.(**groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche.(France) , 2018**)

Ainsi, à **partir de modèles cellulaires de jeunes patients atteints de leucémie, et de modèles de souris leucémiques obèses et non obèses**, ils ont fait les découvertes suivantes :

- les adipocytes attirent les cellules leucémiques, les nourrissent et favorisent leur prolifération ;
- les adipocytes absorbent et détruisent certains médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.

Ces propriétés des adipocytes découvertes dans la leucémie, pourraient jouer un rôle important dans de nombreux autres types de cancers qui pourraient ainsi proliférer avec l'aide du tissu graisseux. Cela pourrait être le cas pour les cancers du côlon, du sein, des ovaires ou du pancréas.(groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche.(France) , 2018) .

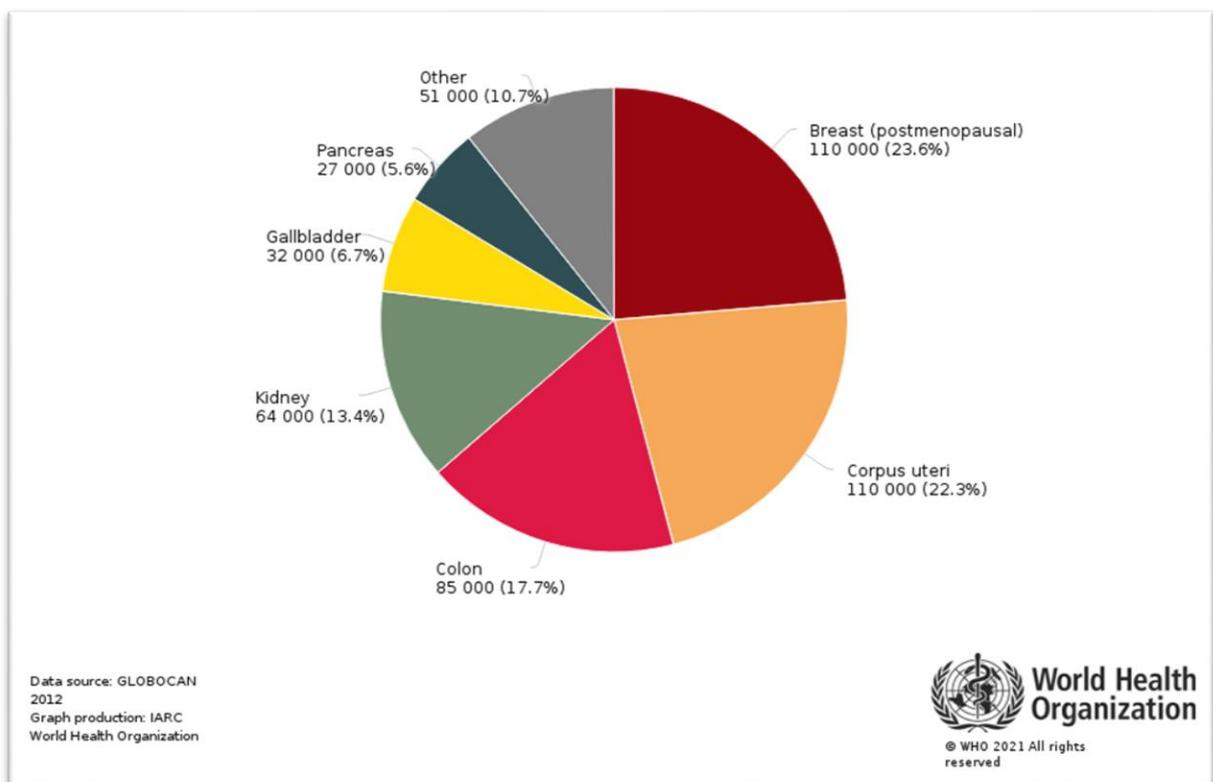


Figure 8: les cas de cancer (à tous les sites anatomiques) chez les deux sexes (dans le monde) en 2012 attribuables à l'indice de masse corporelle.(Organisation mondiale de la santé 2021) .

2-4-3- Aliments et nutriments :

Plusieurs recherches durant les quarante dernières années ont montré l'incrimination de la nutrition dans la survenue de certains cancers (WCRF/AICR, 2007 in INCa, 2009).

En effet, plusieurs études admettent que l'alimentation joue un rôle majeur dans la cancérogénèse, quoiqu'il ne soit pas aussi facile de le mettre en évidence que celui d'autres carcinogènes environnementaux tel le tabac par exemple. La relation alimentation-cancer est

complexe, d'une part, parce que le cancer est une maladie multifactorielle qui se déroule en plusieurs étapes, d'autre part, parce que l'alimentation est un phénomène complexe mettant en jeu des facteurs de comportement et de culture, mais aussi parce que l'aliment lui-même est constitué de très nombreux microconstituants, chacun pouvant avoir un rôle à jouer, isolément ou en synergie. La part de l'alimentation dans la genèse des cancers est estimée à 30 % mais avec un large marge d'incertitude (10 à 60 %) (Collège des enseignants de nutrition, 2001).

Tableau 2 : Principales relations concluantes entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancer, mentionnées dans le rapport WCRF/AICR, 2007 cités par INCa (2009)

Augmentation du risque du cancer		Diminution du risque du cancer	
Facteur alimentaire ou nutritionnel	Localisation du cancer	Facteur alimentaire ou nutritionnel	Localisation du cancer
Surpoids et obésité	Œsophage	Activité physique	Colon rectum
	Pancréas		Sein*
	Colon rectum		Endomètre*
	Sein (post ménopause)	Fruits	Bouche*
	Endomètre utérin		Pharynx*
	Rein		Œsophage*
	Vésicule biliaire*		Poumon*
	Estomac*		
Boissons alcoolisées	Bouche	Légumes non féculents	Bouche*
	Pharynx		Pharynx*
	Larynx		Larynx*
	Œsophage		Œsophage*
	Colon rectum		Estomac*
	Sein	Allaitement	Sein
	Foie	Aliments contenant des fibres	Colon rectum*
	Colon rectum		
Viandes rouges	Colon rectum		
Charcuteries	Colon rectum		
Sel	Estomac*		
Aliments salés	Estomac*		
Compléments alimentaires à base de bêta carotène	Poumon		

* : niveau de preuve probable, pour les autres : niveau de preuve convaincant

La viande rouge (bœuf, porc, mouton et chèvre) et charcuteries augmentent le risque de cancer du côlon et du rectum (WCRF/ AICR, 2007 in INCa, 2009).

Les données permettent d'estimer une augmentation de 29 % du risque de cancer colorectal par portion de 100 g de viandes rouges consommée par jour et une augmentation de

21 % du risque par portion de 50g de charcuteries consommées par jour (WCRF/ AICR, 2007 in INCa, 2009).

Une méta-analyse du CIRC (2009) exprime un risque relatif (RR) de 1,12 pour les viandes, et de 1,36 pour les charcuteries concernant le cancer du côlon. (Agence international de recherche sur le cancer ,2009) .

De nombreuses études épidémiologiques se sont penchées sur l'association de la consommation de viande et de ses composants avec cancer colorectal cette association a été attribués à teneur élevée en matières grasses dans la viande, amines hétérocycliques (HCA) et/ou hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) formés au cours cuisson des viandes, composés N-nitrosés et fer hémique (. Ferguson . 2010).

Les données regroupées actuelles suggèrent que la consommation de viande peut augmenter le risque de cancer colorectal. Cependant, de telles preuves ont été obtenues en grande partie à partir d'études menées auprès d'Occidentaux, mais les preuves sont limitées chez les Asiatiques, y compris Japonais qui consomment beaucoup moins de viande qu'avec leurs homologues occidentaux. (Speedy . 2003).

Cependant, les mécanismes à l'origine du lien entre le risque du cancer colorectal et la consommation de viande et de charcuterie ne sont pas encore complètement élucidés. Clavel-Chapelon & Boutron-Ruault (2005) suggèrent ce qui suit :

- des composés nitrosés ayant des effets cancérigènes se forment dans le système gastrointestinal, à la suite de la consommation de fer, présent en grande quantité dans la viande (viande de boucherie et charcuterie).
- la concentration élevée de fer hémique dans la viande serait aussi l'occasion de réactions chimiques (réaction de Fenton) créatrices de radicaux libres.
- un autre mécanisme évoqué serait la formation de précurseurs de cancérigènes pendant la cuisson de la viande à forte température (type grill ou barbecue, transformés en cancérigènes par les bactéries intestinales). Néanmoins, certains de ces précurseurs ont aussi été trouvés dans le poisson et la volaille grillés, dont la consommation n'augmente pas le risque de cancer colorectal.

(Clavel-Chapelon et Boutron-Ruault 2005.)

Les aliments conservés par « salaison » ou « fumaison » multiplient le risque de cancer de l'estomac et de cancers du nasopharynx par 1,5 à 3.

Pour WCRF/AICR (2007) les aliments salés augmentent de manière probable le risque de cancer de l'estomac.

Le mécanisme est lié à la présence de nitrosamines, à l'activation du virus Epstein-Barr, et à la prolifération d'*Helicobacter pylori* (PEIN, 2009).

Si certains aliments sont accusés de par leur mode de culture, de conservation ou de préparation, de favoriser le développement de certains cancers, d'autres ont plutôt un rôle protecteur. Tel est le cas des fruits et légumes, qui sont considérés, à côté de l'activité physique, parmi les facteurs qui diminuent le risque de cancers avec un niveau de preuve jugé convaincant ou probable (WCRF/ AICR, 2007 in INCa, 2009).

2.4.5- Tabac et alcool :

Les recherches montrent que les personnes consommant à la fois de l'alcool et du tabac ont un risque 30 fois plus élevé de développer des cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx et de l'oesophage, que celles qui consomment uniquement de l'alcool ou du tabac (Alcohol and cancer risks:2019)

Ce résultat repose sur les mécanismes suivants :



(Alcohol : Mouth Cancer Foundation; 2019)

Un lien de causalité a été établi entre la consommation d'alcool et le développement d'un cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'oesophage, du foie, du larynx, du côlon-rectum et du sein chez la femme (. Rehm J, et Weiderpass E. 2020);(ARC Working Group (IARC) 2010)

L'impact de l'alcool comme facteur de risque de cancer ou de décès par cancer varie selon le type de cancer. L'analyse des données de 2018 montre que, dans la Région européenne de l'OMS, le taux de létalité des cancers liés à la consommation d'alcool est plus

élevé pour la cavité buccale, l'oesophage et l'oropharynx, tandis que la proportion de décès est plus faible pour le côlon-rectum et le sein (World Cancer Research Fund International, 2018)

Une fois dans l'organisme, l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées est transformé en acétaldéhyde. Cette substance, classée «cancérogène certain» pour l'homme par le CIRC, entre alors en contact avec les parois des voies aérodigestives supérieures (bouche, gorge), exerçant localement son effet mutagène. On dit d'une substance qu'elle est mutagène lorsqu'elle a la capacité de provoquer des mutations génétiques dans l'ADN. La plupart du temps, le système de réparation de l'ADN sait y faire face. Mais il arrive qu'une mutation échappe à sa vigilance ce qui, dans certains cas, peut conduire à la prolifération anormale de la cellule porteuse de la mutation. (Cécile Thibert 2018)

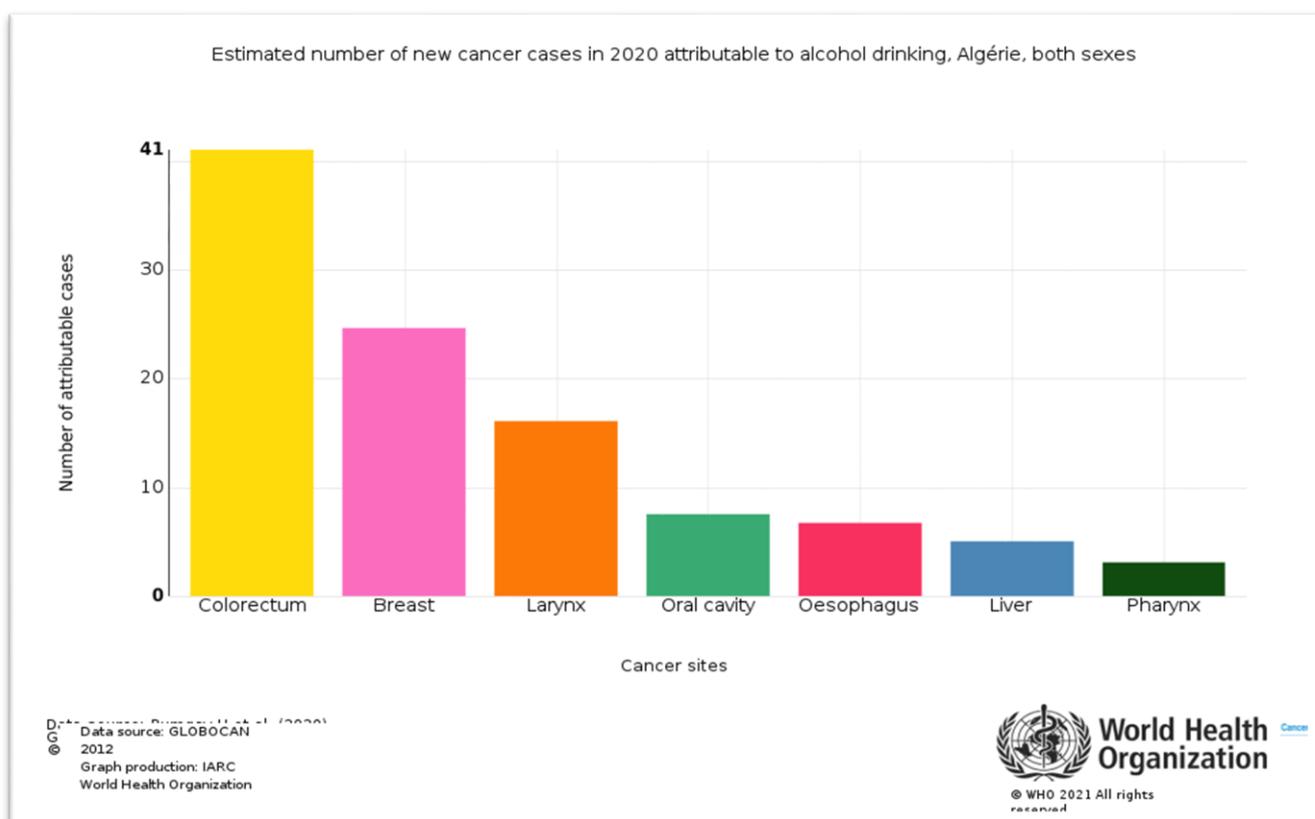


Figure 9 : nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2020 attribuables à la consommation d'alcool en Algérie pour les deux sexes. (Organisation mondiale de la santé, Globocan 2012)

D'autre part le tabagisme est aussi responsable de plus de 10 autres types de cancers (voir le tableau 3). Avec chaque bouffée de cigarette, des toxines et des agents carcinogènes pénètrent dans le corps humain. Parmi les nombreuses substances chimiques qui composent la fumée du tabac, 70 d'entre elles au moins provoquent le cancer. Les fumeurs sont exposés à

un risque beaucoup plus élevé de contracter une leucémie aiguë myéloïde ; un cancer des fosses nasales et des sinus paranasaux ; un cancer colorectal ; ou un cancer du rein, du foie, du poumon, du pancréas, de l'estomac, ou des ovaires ; et un cancer des voies urinaires inférieures (de la vessie, de l'uretère ou du bassinet du rein). Des études récentes ont aussi démontré un lien entre le tabagisme et un risque accru de cancer du sein, en particulier parmi les gros fumeurs et les femmes qui ont commencé de fumer avant leur première grossesse. On sait que le tabagisme augmente aussi le risque de cancer de l'utérus chez les femmes qui sont infectées par le papillomavirus humain. Le risque de contracter ces cancers augmente systématiquement avec l'intensité et la durée du tabagisme, du fait de l'exposition constante aux toxines et aux carcinogènes. Le tabac sans fumée contient 28 carcinogènes qui sont à l'origine de cancers de la cavité buccale, de l'œsophage et du pancréas. (Organisation mondiale de la Santé 2019.)

Tableau 3 : Risque relatif de cancer associé au Tabac par organe et par sexe (Gardini et al , ;2008)

	HOMME FUMEUR	FEMME FUMEUSE
CAVITÉ BUCAUX	4,22	1,60
PHARYNX	6,82	3,29
ŒSOPHAGE	2,52	2,28
ESTOMAC	1,74	1,45
FOIE	1,85	1,49
PANCRÉAS	1,63	1,63
LARYNX	5,24	5,24
POUMON	9,87	7,58
REIN	1,59	1,35
VESSIE	2,80	2,73
COL DE L'UTÉRUS	-	1.83

2-5-facteurs environnementaux :

2.5.1- agents infectieux :

Un petit nombre d'agents infectieux (virus, bactéries et parasites) augmentent le risque ou provoquent le développement de certains types de cancers (IARC ,2012).

Globalement, au moins 15 % des cancers seraient d'origine infectieuse (. Institut Pasteur, Maladies infectieuses 2002). Les agents infectieux sont responsables de presque 22 % des décès par cancer dans les pays en voie de développement et de 6 % dans les pays industrialisés. Divers agents infectieux ont été liés à des cancers chez les humains. Parmi eux, les virus prédominent, mais on trouve aussi des bactéries et des parasites. Les types de cancers qu'ils déclenchent chez les humains touchent divers organes de plusieurs systèmes, (**voir le tableau 4**). (WorldHealth Organization, Cancer prévention, Genève: OMS; 2005).

Les chercheurs ont identifié une vingtaine de papillomavirus humains (HPV) à l'origine du cancer du col de l'utérus, premier cancer à être reconnu par l'OMS comme étant attribuable à 100% à une infection virale. Cependant, les plus fréquemment en cause sont le **HPV16** (impliqué dans 55% des cas) et le **HPV18** (12% des cas). Ces HPV oncogènes peuvent également toucher d'autres muqueuses et notamment provoquer des cancers anaux ou oro-pharyngés (**Le site Info-HPV de l'Institut Pasteur 2018**)

En 2018, de nouveaux agents infectieux ont été découverts, notamment les prions à l'origine de démences transmissibles et mortelles. Ces agents non conventionnels sont des protéines qui déclenchent une destruction des neurones en changeant leur conformation tridimensionnelle. Le fait que certaines démences à prions soient d'origine génétique montre une frontière ténue entre maladies transmissibles et maladies génétiques. Une autre surprise est venue du séquençage du génome humain : 45 % de notre patrimoine génétique est constitué d'éléments mobiles, principalement des rétrotransposons, qui sont des cicatrices d'infections virales très anciennes, fossiles de rétrovirus accumulés dans le génome des mammifères et des hominidés depuis des millions d'années. Ces rétrotransposons peuvent se mobiliser avec l'âge et s'insérer au hasard dans des gènes. On les a incriminés dans le processus de sénescence et dans certaines maladies génétiques. Ces découvertes montrent l'extraordinaire diversité des agents infectieux et de leurs manifestations pathologiques (Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, 59000 Lille.(**Bull. Natle Méd., 2018**)

Tableau 4: Nombre estimé et fraction de cas de cancer attribuables aux agents infectieux chez les hommes et les femmes âgés de 30 ans et plus, en France, en 2015 (Shield et al. 2017)

Infection	Localisation de cancer	Hommes		Femmes		Total	
		Nombre de cas attribuables	FA (%)	Nombre de cas attribuables	FA (%)	Nombre de cas attribuables	FA (%)
Virus du papillome humain							
	Oropharynx (C01, C09, C10)	1059	34,2	312	34,2	1371	34,2
	Cavité buccale (C02–C06)	123	4	49	4	172	4
	Anus (C21)	360	91,3	1097	91,3	1458	91,3
	Larynx (C32)	121	4	17	4	138	4
	Vulve et vagin (C51, C52)	-	-	179	22,6	179	22,6
	Col de l'utérus (C53)	-	-	2863	100	2863	100
	Pénis (C60)	90	26,8	-	-	90	26,8
	Total	1753		4516		6269	
	% tous cancers (C00–97)		0,9		2,9		1,8
Helicobacter pylori							
	Estomac (non cardia) (C16.1–6)	2436	89,0	1727	89,0	4163	89,0
	Lymphome gastrique du MALT (C88.4)	118	70,3	118	70,4	237	70,4
	Total	2554		1845		4400	
	% tous cancers (C00–97)		1,3		1,2		1,3
Virus de l'hépatite C							
	Foie* (C22)	1333	18,1	311	18,1	1643	18,1
	Lymphome non hodgkinien (C82–85)	81	1,0	67	1,0	148	1,0
	Total	1414		377		1791	
	% tous cancers (C00–97)		0,7		0,2		0,5
Virus d'Epstein-Barr							
	Lymphome hodgkinien (C81)	227	29,6	161	29,6	388	29,6
	Nasopharynx (C11)	242	87,5	61	87,5	303	87,5
	Total	469		221		690	
	% tous cancers (C00–97)		0,2		0,1		0,2
Virus de l'hépatite B							
	Foie* (C22)	557	7,6	130	7,6	687	7,6
	Total	557		130		687	
	% tous cancers (C00–97)		0,3		0,1		0,2
Virus de l'herpès humain (type 8)							
	Sarcome de Kaposi (C46)	139	100	32	100	170	100
	Total	139		32		170	
	% tous cancers (C00–97)		0,1		<0,1		<0,1
Toutes	Total	6886		7122		14 007	
	% tous cancers (C00–97)		3,6		4,6		4,0

* inclut la moitié des cas de co-infection aux virus de l'hépatite B et C
FA = fraction attribuable

2.5.2- polluants d'origine physique ou chimique :

La pollution de l'air extérieur est un mélange de plusieurs polluants provenant d'une myriade de sources anthropiques telles que les transports, la production d'électricité, l'activité industrielle, la combustion de biomasse et le chauffage domestique et cuisson, les Composés organiques volatils contenant de l'azote et les composés organiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les métaux toxiques et de nombreux sous-

produits de la combustion (par exemple les dioxines) sont tous des polluants atmosphériques cancérigènes contribuer au corpus de preuves pour une association entre les PM et le cancer du poumon qui a été fournie par l'étude européenne des cohortes pour les effets de la pollution atmosphérique (ESCAPE) – une analyse groupée des données de 17 pays européens (Raaschou-Nielsen , et al.. 2013).

Le groupe de travail du CIRC a également conclu que les études existantes ont fourni des preuves d'un risque accru de cancer de la vessie associée à la pollution de l'air extérieur, y compris expositions professionnelle et résidentielles aux émissions du trafic (Loomis , et al. 2013).

D'autres substances ou mélanges contribuant à la pollution de l'air extérieur a également été classée ou reconfirmée comme Groupe 1 par le CIRC, y compris les gaz d'échappement des moteurs diesel (Benbrahim-Tallaa , et al. 2012), le benzène et les HAP (Baan et al. 2009).

Les humains sont généralement exposés simultanément à une variété de HAP qui comprend plusieurs cancérogènes puissants, tels que benzo[a]pyrène. Les populations urbaines avec des niveaux ambiants élevés de Les HAP et autres polluants ont montré des taux plus élevés de cancer que les populations rurales indépendantes du tabac fumer (International Agency for Research on Cancer.2014)

Le benzène se trouve dans les émissions de ravitaillement près de l'essence stations-service et à l'intérieur des véhicules. Dans les études professionnelles, des preuves suffisantes ont été établies pour l'association entre le benzène et la leucémie aiguë non lymphocytaire, et potentiellement d'autres malignités hématopoïétiques, y compris aiguës leucémie lymphocytaire, leucémie lymphoïde chronique, leucémie multiple myélome et lymphome non hodgkinien (Baan , et al.2009)

UVA et UVB du soleil et des appareils émettant des UV (par ex. transats) sont également classés comme cancérogènes connus chez l'homme (CIRC Groupe 1) (IARC 2012) . Cette classification est basée sur des données expérimentales et données épidémiologiques et leurs méta-analyses. Il a été conclu qu'il existe des preuves suffisantes chez l'homme de la cancérogénicité du rayonnement solaire en CM, BCC et SCC. En ce qui concerne l'artificielle source d'UV, il existe des preuves suffisantes d'un risque accru de CM et de mélanome oculaire, et une association positive a été observée entre l'utilisation des lits de bronzage et le SCC (IARC.2012).

Le cancer de la peau est le type de cancer le plus courant chez les peaux claires populations à travers le monde (Diepgen,et Mahler .2002). CM représente environ 5 à 10 %

de tous les cancers de la peau, alors que du cancer de la peau sans mélanome (NMSC) Le BCC représente environ 80 à 85 % et le SCC 15 à 20 %. CM dérive des mélanocytes producteurs de pigment (mélanine), alors que Le NMSC se développe à partir des kératinocytes épidermiques. Des preuves accablantes d'études épidémiologiques et la science fondamentale montre que le principal facteur de risque pour les trois principaux les types de cancer de la peau sont les rayons UV (IARC. 2012)

Les principales causes des décès prématurés et des invalidités sont devenus des maladies chroniques (European Commission. Eurostat Data on Cause of death. European Commission; 2013). Des mesures de contrôle pour réduire la pollution de l'air extérieur non seulement contribue à réduire l'incidence du cancer du poumon, mais aussi à réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires et respiratoires maladies (Espina , et al .2013)

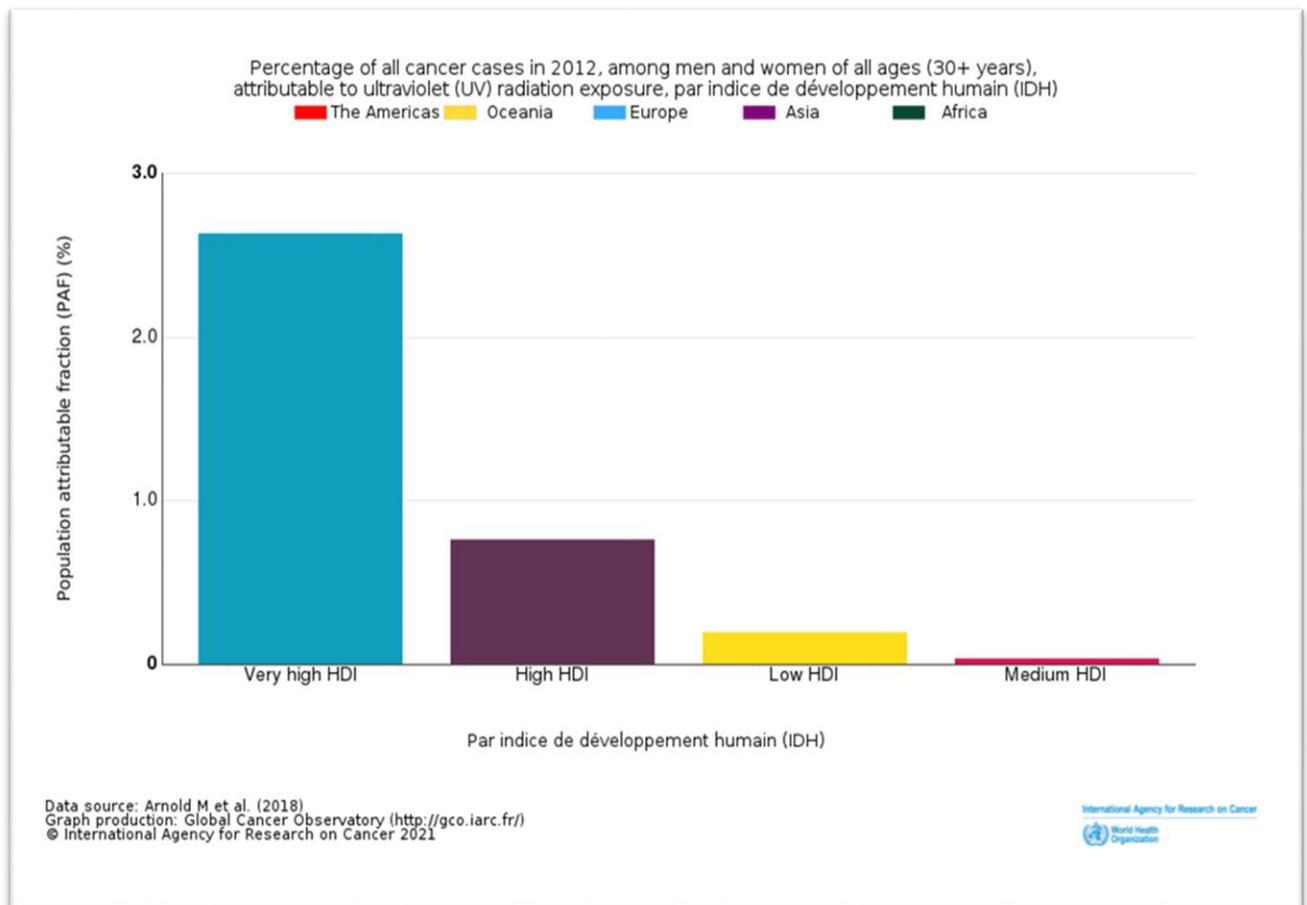


Figure 10 : pourcentage de tous les cas de cancer en 2012, chez les hommes et les femmes de tous âges (30 ans et plus) attribuables à l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) par indice de développement humain (IDH).(Organisation mondiale de la santé 2021) .

2.5.3- Niveau de vie socio-économique :

On parle d'inégalités sociales de santé (ISS) lorsque la santé des individus ou des populations diffère selon leur situation sociale, principalement abordée par le biais du niveau d'études, de la profession ou encore des revenus. (Commission on social determinants of health (CSDH) 2008)

Ces inégalités sociales ont été constatées pour tous les problèmes de santé et notamment pour le cancer qui montre, pour de nombreuses localisations, de fortes variations de l'incidence selon la situation sociale des individus (Bryere , et Launoy ; 2016).

La direction et l'importance du gradient social varient selon les cancers. Les localisations cancéreuses associées à une faible position socio-économique incluent les cancers du poumon, des VADS, du foie, du col de l'utérus, de la vessie, de l'estomac et de l'œsophage ; celles associées à un haut niveau social incluent les cancers du sein, de la prostate et le mélanome (Bryere , et Launoy;2016) ; (. Boscoe , ,et Henry 2014);(Sharpe , Conway 2014).

Chez l'homme La part des cas de cancer attribuables au désavantage social est la plus importante pour les cancers du larynx (30,1 %), des lèvres-bouche-pharynx (26,6 %), du poumon (19,9 %) et de l'œsophage (16,5 %) , chez la femme les cancers des lèvres-bouche-pharynx (22,7 %), du col de l'utérus (21,1 %) et de l'estomac (16,4 %) . Le nombre de cancers attribuables au désavantage social pour les cancers liés au tabac est bien moins important chez la femme que chez l'homme. (Menvielle , et al. 2018).

Tableau 5 : Nombre estimé et fractions de nouveaux cas de cancer attribuable au

Localisations de cancer (code CIM-10)	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre de cas attribuables	FA (%)	Nombre de cas attribuables	FA (%)	Nombre de cas attribuables	FA (%)
FA et nombre de cancers attribuables au désavantage social						
Lèvres bouche pharynx (C00–14)	2743	26,6	709	22,7	3452	25,7
Œsophage (C15)	743	16,5	**	**	743	13,2
Estomac (C16)	406	8,5	396	16,4	802	11,2
Foie (C22)	643	8,7	235	13,6	878	9,6
Pancréas (C25)	113	2,0	*	*	113	1,0
Larynx (C32)	912	30,1	*	*	912	26,5
Poumon (C33–34)	5798	19,9	1656	14,5	7454	18,4
Col de l'utérus (C53)	-	-	617	21,1	617	21,1
Vessie (C67)	1008	9,8	**	**	1008	8,0
Total	12 366		3613		15 979	
% tous cancers (C00–97)		6,5		2,3		4,5
FA et nombre de cancers attribuables à l'aisance sociale						
Mélanome (C43)	1027	16,7	1183	17,9	2210	17,3
Sein (C50)	-	-	2900	5,4	2900	5,4
Ovaire (C56)	-	-	784	16,3	784	16,3
Prostate (C61)	3833	8,3	-	-	3833	8,3
Testicule (C62)	249	10,0	-	-	249	10,0
Total	5109		4867		9976	
% tous cancers (C00–97)		2,7		3,1		2,8

CIM = classification internationale des maladies ; FA = fraction attribuable

* Non calculé en raison d'un taux d'incidence trop faible

** Non calculé car cette localisation de cancer n'est pas, chez la femme, significativement associée à l'EDI en continu

désavantage social ou a l'aisance social chez les hommes et les femmes en France
2015(Menvielle, et al. 2018).

3- processus de carcinogenèse :

La carcinogenèse est un ensemble de phénomènes pathologiques aboutissant à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Quelle que soit l'origine des cellules cancéreuses, au travers des études fondamentales et de l'observation des tumeurs, il a été suggéré que les cellules cancéreuses partagent des propriétés communes qui les distinguent des cellules normales. Une cellule normale reçoit en permanence des signaux soit des cellules voisines ou de facteurs extracellulaires, de molécules diffusibles (facteurs de croissance, hormones, ...) et est à même de les intégrer. Une cellule normale peut donc proliférer, se différencier, entrer en apoptose ou encore rester à un état qui es cent. A l'inverse, une cellule cancéreuse devient insensible aux signaux extérieurs, et est incapable de les intégrer, et adopte alors un comportement qui lui est propre. Ainsi, les cellules tumorales sont caractérisées par six propriétés :(Hanahan& Weinberg, 2000 « cited 2017 »)

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération ;
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs ;
- Résistance à l'apoptose
- Prolifération illimitée (perte de la sénescence)
- Capacité à induire l'angiogenèse
- Capacité d'invasion et de diffusion métastatique

Le cancer implique donc une dégradation pathologique de différents processus (contrôle de la prolifération cellulaire, différenciation, apoptose, ...). Berenblum &Schubik (1947, 1949) dans leurs travaux sur le lapin exposé au goudron de houille et à l'huile de croton ont mis en évidence que la cancérogenèse présente une chronologie d'évènements. Depuis, le caractère multi-étapes faisant intervenir un grand nombre d'évènements génétiques et épigénétiques a communément été admis à travers différentes études ; **celui-ci est illustré dans la figure 11.**

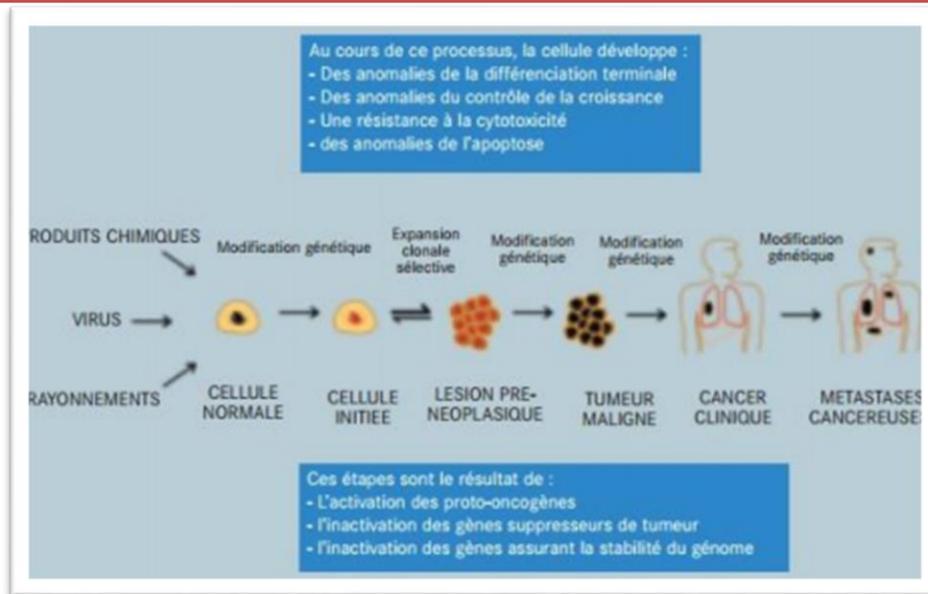


Figure11 : Caractère multi-étapes de la cancérogenèse (Stewart & Kleihues, 2005)

Ainsi, l'ensemble de ces phénomènes impliqués dans la cancérogenèse présentés dans la figure 1 peuvent se décomposer en trois grandes étapes, qui sont l'initiation, la promotion puis la progression (Weston & Harris, 2003 « cited 2017 »); (Devi, 2004 «cited2017 »); (Stewart & Kleihues, 2005 « cited 2017 »)

3.1.1-Initiation :

Les travaux de Berenblum & Shubik ont abouti à la conclusion que l'étape d'initiation résultait de changements génotoxiques, prédisposant l'évolution d'une cellule normale vers une cellule maligne². Les dommages à l'ADN peuvent être pris en charge par différents mécanismes de réparation (Bertram, 2001 «cited 2017 »); (Jeng et al., 2001 « cited 2017 »), mais si ces mécanismes ne sont pas mis en jeu avant la division cellulaire, les dommages deviennent permanents, irréversibles et peuvent être transmis aux cellules filles (Farber, 1984 « cited2017 »). Les agents responsables d'atteinte génotoxique sont des cancérogènes dits « initiateurs ». Toutefois, toutes les cellules initiées n'aboutissent pas à la formation de tumeur maligne. Si des mutations interviennent sur des gènes régulant la croissance cellulaire et/ou la différenciation, une instabilité génétique progressive pourra être observée et pourra aboutir à une croissance non contrôlée, à une déficience de la différenciation, à l'invasion et aux métastases (Stewart & Kleihues, 2005)

3.1.2-Promotion :

La promotion fournit un environnement propice à l'expansion clonale des cellules préalablement initiées. Ce phénomène est réversible et cette réversibilité a suggéré des mécanismes épigénétiques (Hennings et al., 1993 « cited 2017 »). Des substances, cette fois

dites « promotrices », peuvent entraîner une stimulation de la prolifération cellulaire et une inhibition de l'apoptose, la cellule initiée pouvant évoluer vers une lésion pré-tumorale (Pairon, 2015). L'exposition à un promoteur à la suite d'un initiateur permet à la cellule de progresser d'un état initié à un état transformé (OCDE, 2007). Pour qu'une tumeur se développe, l'agent promoteur doit agir de manière répétée et rapprochée dans le temps après l'agent initiateur (Griner&Kazanietz, 2007) ;(Oliveira, 2016), et est **illustré dans la figure12**

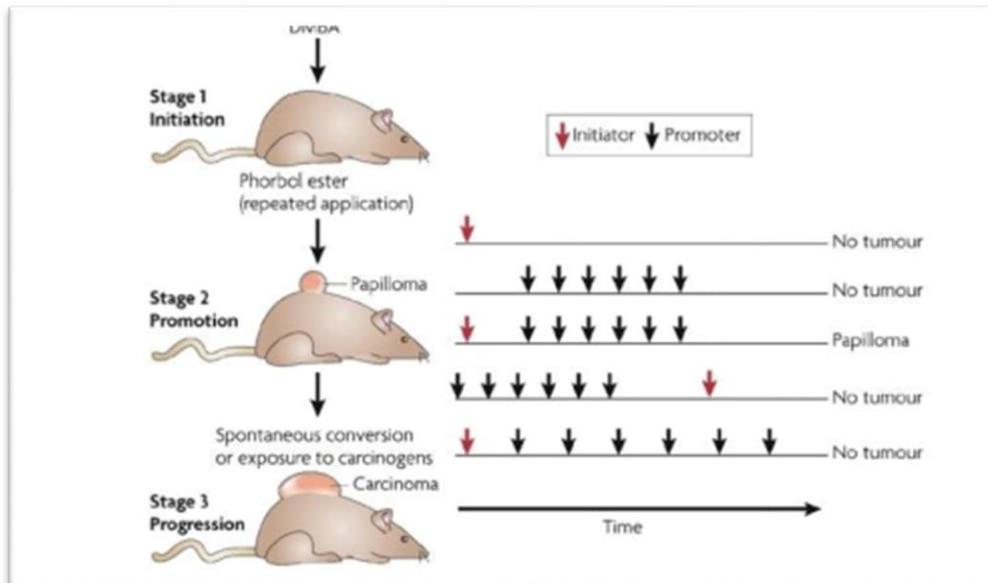


Figure 12: Modèle initiation – promotion (d'après Griner&Kazanietz, 2007)

3.1.3-Progression :

Cette étape est caractérisée par l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, de perte de différenciation, de l'invasion locale et métastatique. La transformation des cellules en cellules malignes constitue la dernière étape de la cancérogenèse (Klaunig et al.2000) ;(Williams, 2001). Au cours de cette étape, la prolifération cellulaire est indépendante de la présence de stimuli (Lutz, 2000). La progression est également une étape irréversible et elle est caractérisée par

- (i) une instabilité génétique résultant des mutations et de la prolifération cellulaire (Pairon, 2015).
- (ii) une croissance rapide.
- (iii) un phénomène d'invasion.

Les cellules échappent aux différents processus de contrôle cellulaire, tendent à s'infiltrer dans les tissus voisins (Faucet-Marquis, 2005), et peuvent également migrer via la voie

sanguine ou lymphatique vers d'autres tissus de l'organisme, où elles se fixent et développent des métastases (Boyer et al. 1999).

3.1.4-Angiogenèse :

L'angiogenèse est un processus au cours duquel de nouveaux capillaires sont formés à partir des vaisseaux précédents. Ça arrive dans de nombreux processus physiologiques tels que la croissance des organes, cicatrisation des plaies et aussi dans des situations pathologiques comme croissance tumorale et métastase. (Norooznezhad , , Mansouri .2017) ;(Heydar , et Bahrami . 2018.).

L'angiogenèse tumorale se produit principalement par les CE (cellules endothéliales) à proximité et diffère du vaisseau de construction à partir de moelle osseuse d'origine endothéliale cellules précurseurs (vasculogenèse). L'équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques sont un régulateur de la tumeur angiogenèse. Les CE dans le site tumoral sont exposées à des niveaux élevés de VEGF, à la privation de nutriments et à l'hypoxie ; tout étant inducteur de germination des vaisseaux. (Schaaf , et Agostinis .. 2019).

Sous hypoxie, les cellules commencent libérant les facteurs angiogéniques tels que le VEGF (vascularendothelialgrowth factor). Les CE sont activées en recevant les signaux de ces facteurs par leurs récepteurs correspondants. Des loprotéinases métalliques matricielles sont également libérées par les CE activées et faciliter le processus d'angiogenèse. D'autres molécules comme les intégrines s'associent à la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. (Sadremomtaz, ,et Asghari . 2018.) .

Finalement, les vaisseaux nouvellement formés sont stabilisés par les péricytes et les cellules musculaires lisses entourant ces structures.

3.1.5-Invasion et dissémination tumoral :

L'angiogenèse tumorale devient vite primordiale pour le développement de la tumeur. Les néo-vaisseaux tumoraux défectueux participent eux aussi à créer un environnement métabolique et immunitaire unique (Sapieha , et al 2009.) . En effet, l'angiogenèse tumorale participe à l'augmentation de l'afflux en oxygène et en nutriments, dont l'apport par simple diffusion n'est plus suffisant à la croissance de la tumeur (l'oxygène ne peut diffuser passivement que sur de courtes distances, de l'ordre d'une centaine de micromètres). L'environnement tumoral est donc enrichi en nombreux facteurs pro-angiogéniques, par exemple, en réponse à l'activation des voies d'hypoxie, au microenvironnement inflammatoire ou encore aux aberrations métaboliques ou génétiques que présentent les cellules tumorales (Carmeliet , Jain .2011) ;(Gothie , Pouyssegur .2002].

Des études récentes indiquent que l'hypoxie induit l'angiogenèse et favorise la métastase des cellules cancéreuses par l'intermédiaire du facteur inductible par l'hypoxie (HIF).

HIF-1 α est hydroxylé et par la suite dégradé. HIF-1 α , en revanche, est stable sous l'état hypoxique et pourrait être transféré au noyau pour augmenter l'expression des facteurs angiogéniques (Mansouri et al., Modarressi . 2016) ; (Masoud , Li . 2015).

La matrice extracellulaire pourrait interférer également avec la biologie des CE. En d'autres termes, il affecte la survie, la prolifération et la migration d'EC.

La décorine est un protéoglycane matriciel appartenant à la famille des protéoglycanes riches en leucine (Buraschi , et al. 2013). Il fonctionne différemment dans différents processus cellulaires en se liant à divers récepteurs de tyrosine kinase (RTK) et en régulant la voie de signalisation en aval. La décorine montre à la fois effets pro-angiogéniques et anti-angiogéniques en fonction du microenvironnement moléculaire ; Cela pourrait améliorer l'angiogenèse par fixation au collagène I et $\alpha 1\beta 2$ -intégrine (Anra , Neurochem. 2008). Dans ce processus, la décorine augmente l'agrégation des CE et favorise la formation de vaisseaux. D'autre part, la décorine peut agir contre l'angiogenèse en interagissant avec des macromolécules, récepteur de facteur (EGFR), facteur de croissance des hépatocytes (HGF), facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF), facteur de croissance dérivée des plaquettes (PDGF) , facteur de croissance (PDGF), facteur de croissance des fibroblastes (FGF).

Dans les cellules cancéreuses, la décorine diminue l'expression de VEGFA et HIF-1 α en interférant avec les voies de signalisation du Hepatocyte Growth Factor (HGF/Met) et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Buraschi S, et al. 2013). Par ailleurs, la décorine améliore l'expression de la thrombospondine-1 et fournit un environnement anti-angiogénique (Schaefer L, FEBS J. 2017).

D'autre part, la décorine favorise la formation d'autophagosome, probablement en interagissant avec VEGFR2 et l'amélioration du gène 3 exprimé paternellement (Peg3). Peg3, principalement identifié comme un gène suppresseur de tumeur, code un facteur de transcription avec un domaine de doigt de zinc. Dans les CE, Peg3 peut réguler l'autophagie en même temps que la décorine expression [Buraschi , et al. 2013]. Il pourrait augmenter l'expression de BECN-1/Beclin-1 et protéine-1 associée aux microtubules chaîne légère-3 α (LC3A) localisée sur les autophagosomes (Choi , Levine . 2013) ; (Levine , Kroemer . 2008). Decorin est en concurrence avec VEGFA pour la liaison à VEGFR2 et diminue donc l'angiogenèse. Depuis Le VEGFR2 est spécifiquement exprimé sur les CE. C'est possible que

les propriétés anti-angiogéniques de la décorine s'exercent exclusivement sur l'induction de l'autophagie dans les tissus tumoraux [Torres AetIozzo . 2017).

Dans ce contexte, les efforts en recherche anticancéreuse ont conduit pendant les dernières décennies au développement de molécules visant à bloquer l'angiogenèse tumorale afin d'affamer les tumeurs et/ou à bloquer les voies de sortie métastatique. En particulier, le bevacizumab, un anticorps bloquant le VEGF, s'est avéré efficace dans les cancers métastatiques colorectaux et rénaux en combinaison avec une chimiothérapie (Carmeliet , Jain .2011). Son utilisation reste encore débattue en ce qui concerne les glioblastomes et les cancers du sein. Bien qu'ayant une action anti-tumorale réelle, le bevacizumab pourrait favoriser l'acquisition d'un phénotype plus agressif et la dissémination métastatique, comme cela a été montré dans des modèles expérimentaux de glioblastomes et de cancers du sein et du pancréas (Paez-Ribes et al.2009) ; (Carmeliet , Jain .2011.). Des mécanismes de résistance aux anti-VEGF suggèrent que d'autres molécules pro-angiogéniques sont impliquées dans le processus de développement tumoral, ou que les cellules endothéliales tumorales sont devenues insensibles au VEGF pour leur croissance.

Ces traitements anti-angiogéniques permettent de normaliser la vasculature tumorale, c'est-à-dire de rétablir la structure et le fonctionnement physiologique du réseau sanguin tumoral (Carmeliet , Jain . 2011 .). La stratégie de restauration des vaisseaux pourrait permettre une réduction de la pression interstitielle et une diminution des œdèmes tout en permettant la perfusion et l'oxygénation des tumeurs. Cela pourrait alors faciliter l'adressage d'agents chimiothérapeutiques, sensibiliser la masse tumorale aux radiothérapies ou encore permettre d'assister les immunothérapies (Carmeli et , Jain . 2011).

Chapitre II

Matériels et Méthodes

1-1- Qu'est-ce que le dépistage ? :

Le dépistage consiste à identifier présomptivement à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçues. Les tests de dépistage doivent permettre de faire la différence entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être envoyées à leur médecin pour diagnostic et si besoin est, traitement. Contrairement au diagnostic précoce, le dépistage invite les personnes n'ayant pas de symptômes à entreprendre un test, alors que le diagnostic précoce vise à dépister une maladie le plus tôt possible chez les personnes présentant des symptômes (. Wilson , Junger, 2019).

Un programme de dépistage efficace peut avoir des bénéfices significatifs pour la santé publique. A titre d'exemple :

- réduction de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus.

Ce ne sont pas seulement les personnes qui peuvent bénéficier de ces avantages, mais aussi la famille et la société. Des analyses économiques ont montré que les dépistages prénatal et néonatal peuvent éviter à la société de supporter le coût d'un soutien à vie en prévenant les handicaps de longue durée.

Le dépistage des maladies à un stade précoce procure d'autres bénéfices, tels que l'usage de traitements ou d'interventions moins toxiques, en réduisant par exemple l'utilisation de la chimiothérapie chez les personnes atteintes d'un cancer du sein. (Grosse , Glass . 2016).

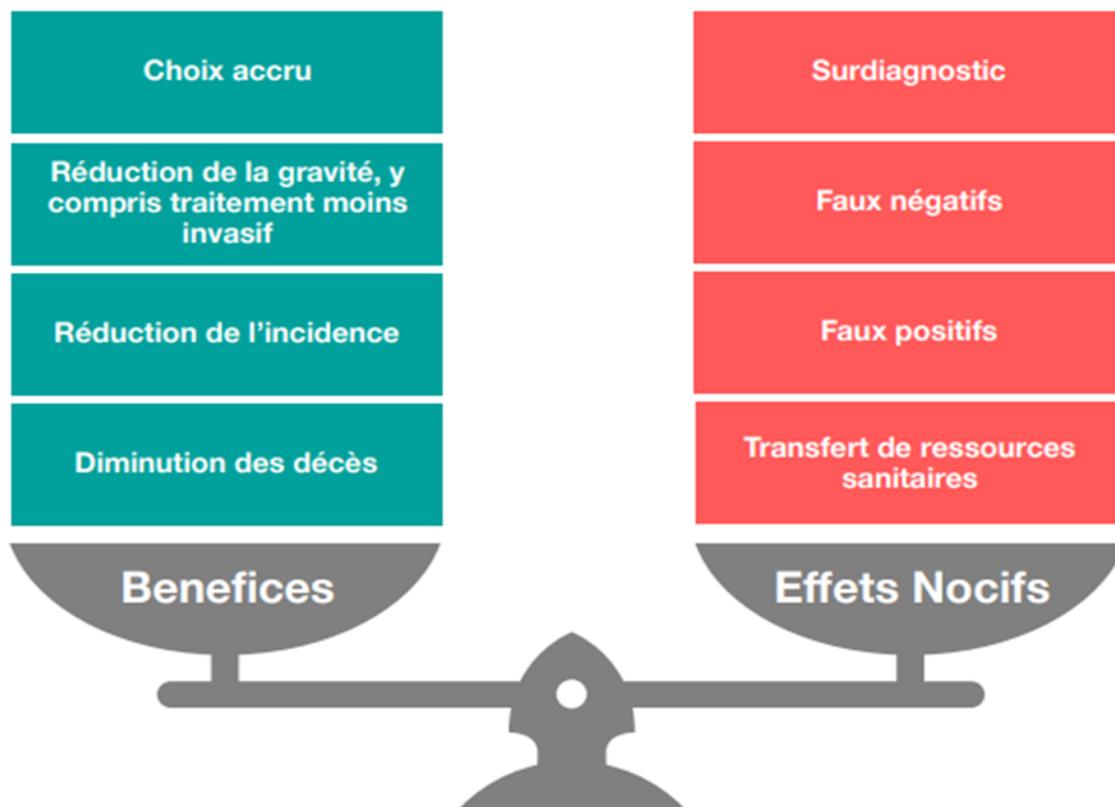


Figure 13 : Équilibrer les bénéfices et effets nocifs de dépistage (Organisation mondiale de la santé 2020).

1.2- Recommandations pour le dépistage du cancer :

Les tests de dépistage sont en pleine évolution et sont recommandés en fonction des études scientifiques publiées (voir tableau 6) Les considérations actuelles concernant le dépistage comprennent la compréhension croissante selon laquelle certains signes (en particulier dans les tissus de la prostate et du sein) qui semblent cancéreux peuvent ne pas évoluer vers un cancer au cours du reste de la vie du sujet. Par exemple, le dépistage systématique des taux sanguins d'antigène spécifique de la prostate (PSA) chez l'homme et la mammographie systématique chez la femme peuvent amener à pratiquer une biopsie qui sera étiquetée par un pathologiste comme un cancer mais qui ne se manifestera pas cliniquement comme un cancer ou comme un cancer mais qui ne réduit pas la survie. Dans de tels cas, les sujets peuvent recevoir des traitements contre le cancer (p. ex., chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) qui ne leur sont d'aucun bénéfice. (**Robert Peter Gale** MD, PhD, Imperial CollegeLondo 2020).

Tableau 6 : Recommandations pour le dépistage de différents types du cancer (Merck et Kenilworth, 2020).

Procédure	Fréquence
cancer de la peau	
Examen clinique	Il doit faire partie de toute consultation Aucun examen ni test de dépistage particulier (comme des photographies du corps) n'est recommandé
Cancer du poumon	
TDM à balayage spiralé avec faibles doses de radiations	N'est pas recommandée de manière systématique Chaque année chez les personnes qui fument ou qui ont arrêté de fumer il y a moins de 15 ans et qui sont âgées de 55 à 74 ans
Cancer du rectum et du côlon	
<p>* Les recommandations relatives au dépistage sont influencées par de nombreux facteurs. Ces recommandations, qui se basent essentiellement sur celles de la Société américaine du cancer (American Cancer Society), s'adressent aux personnes asymptomatiques qui présentent un risque de cancer moyen. Chez les personnes à haut risque, telles que celles ayant d'importants antécédents familiaux de certains cancers ou celles ayant déjà développé un cancer, le dépistage peut être recommandé plus souvent ou à partir d'un âge plus jeune. D'autres tests de dépistage que les tests cités ici peuvent également être recommandés. En outre, d'autres organisations, telles que l'U.S. Preventive Services Task Force, peuvent disposer de recommandations légèrement différentes. Le médecin d'un patient peut l'aider à déterminer quand commencer le dépistage et quels tests réaliser.</p> <p>† Certains experts recommandent de commencer le dépistage à l'âge de 45 ans en raison d'une augmentation du taux de cancer du côlon et du rectum chez les personnes de moins de 50 ans.</p>	
Analyse de sang pour le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA)	<p>Le bénéfice du dépistage est incertain, c'est pourquoi les hommes de plus de 50 ans doivent discuter avec leur médecin des éventuels risques et bénéfices du dépistage</p> <p>Les hommes afro-américains et les hommes dont le père ou le frère a développé un cancer de la prostate avant l'âge de 65 ans doivent avoir cette discussion à l'âge de 45 ans</p>
Cancer du col de l'utérus	
Test de Papanicolaou (frottis) et analyse ADN du papillomavirus humain (VPH)	<p>Frottis tous les 3 ans entre 21 et 29 ans</p> <p>Frottis et ADN VPH tous les 5 ans entre 30 et 65 ans <i>ou</i> frottis tous les 3 ans</p> <p>Aucun test après 65 ans si les résultats antérieurs étaient normaux et si le dernier test remonte à moins de 5 ans</p>

2-Diagnostic :

Le diagnostic est le processus permettant d'identifier la cause d'un problème de santé. Si vous présentez un symptôme du cancer ou si quelque chose qui laisse supposer que vous êtes atteint du cancer a été observé lors d'un examen de santé habituel ou d'un test de dépistage, l'équipe de soins découvrira si c'est à cause du cancer ou d'un autre problème de santé. Votre médecin vous posera des questions sur vos antécédents médicaux personnels et

familiaux. Il est possible que vous passiez un examen physique et que votre médecin vous prescrive des examens.

Les épreuves diagnostiques permettent de :

- Confirmer la présence d'un cancer, identifier le type de cancer et trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance;
- Déterminer le grade du cancer;
- Établir le stade du cancer;
- Surveiller la réaction au traitement;
- Déterminer si le cancer est réapparu (récidive).

(Société canadienne du cancer 2021)

Les épreuves qu'on peut faire pour aider à poser un diagnostic comprennent celles qui suivent :

2.1-Examen clinique :

L'examen clinique mené par le médecin est une étape indispensable dans l'élaboration du diagnostic d'un cancer. Le médecin consulté examine le patient ; il mesure son pouls, sa tension, il écoute sa respiration...etc.

Un examen spécifique de la région potentiellement atteinte est aussi conduit : examen des seins, examen gynécologique, examen de la bouche ou de la gorge... L'examen clinique doit être complet. Il a non seulement pour but de diagnostiquer la présence d'une tumeur, mais aussi de repérer la présence éventuelle de métastases. Il permet en outre les possibilités thérapeutiques (Pr Olivier Hermine, 2021).

2.2-Examens biologiques :

Un bilan sanguin et/ou urinaire complète ce premier bilan. Ils permettent de mesurer des paramètres relatifs à l'état de santé général du patient, mais aussi de doser les marqueurs tumoraux qui seraient éventuellement présents. Ces marqueurs sont généralement des molécules formées en petites quantités par des cellules normales mais qui se retrouvent produites en excès par les cellules tumorales. Une fois passés dans la circulation sanguine ou dans les urines, ces marqueurs peuvent être dosés : leur concentration est généralement dépendante du nombre de cellules cancéreuses. Attention toutefois, les marqueurs tumoraux peuvent parfois être produits en excès lors de certaines maladies non cancéreuses. À l'issue d'un dosage de marqueurs tumoraux, un taux élevé ne peut être interprété qu'après des examens complémentaires, qui permettront d'en identifier l'origine cancéreuse ou non. Parmi les marqueurs tumoraux courants, citons entre autres :

- l'ACE (antigène carcino-embryonnaire), un marqueur anormalement élevé chez les patients atteints de cancers du sein, du côlon, de la thyroïde, du poumon, du rein, de l'estomac, du rectum, des ovaires...
- le PSA, un marqueur de cancer de la prostate ;
- la calcitonine, un marqueur de cancer de la thyroïde.

(Pr Olivier Hermine, 2021 fondation ARC)

2.3- Imagerie Médicale :

L'imagerie médicale est un ensemble de techniques permettant d'obtenir des images des parties internes du corps.

Les techniques d'imagerie permettent aux médecins de vérifier la présence d'une tumeur, sa taille, sa forme, son activité métabolique et sa localisation exacte. Ces informations sont utiles pour définir les traitements à mettre en œuvre et pour évaluer si la chirurgie peut être proposée.

(IARA agence international de l'imagerie atomique 2021)

Les techniques sont les suivants :

2.4-Radiographie :

La radiographie est un examen d'imagerie qui a recours à de petites doses de radiation pour produire des images d'organes internes et de structures du corps.

On peut faire une radiographie pour :

- donner suite à des résultats douteux obtenus lors d'un examen physique ou d'une analyse de laboratoire;
- déterminer la taille, la forme et l'emplacement des tumeurs;
- déterminer jusqu'où le cancer s'est propagé et s'il est présent dans d'autres organes et tissus (stade);
- savoir si le traitement du cancer est efficace en comparant la taille de la tumeur, avant, pendant et après le traitement
- dépister certains types de cancer

(Société canadienne du cancer 2021.)

2.5-Echographie :

L'échographie permet de réaliser des images des organes grâce à des ultrasons. Cet examen est pratiqué par un radiologue.

Un cancer du rein est souvent découvert par hasard lors d'une échographie abdominale réalisée dans un autre but

(Les traitements du cancer du rein, collection Guides patients Cancer info, INCa, mars 2013)

2.6-Scanner :

Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) est un examen d'imagerie médicale. Il aide :

- au diagnostic du cancer ;
- à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement ;
- au suivi après la fin des traitements.

Un scanner permet d'obtenir des images précises de l'intérieur du corps grâce à l'utilisation de rayons X (comme la radiographie). Cet examen est utilisé pour examiner n'importe quelle partie du corps : les organes (le cerveau, le foie, les poumons, le pancréas, par exemple) mais aussi les vaisseaux sanguins, la moelle épinière, les os et les articulations

(Institut national du cancer (France) février 2021)

2.7- IRM :

L'imagerie à résonance magnétique (IRM) est de plus en plus évoquée dans la prise en charge du cancer du sein. Cette technique permet de visualiser des détails invisibles sur les radiographies standards, l'échographie ou le scanner. Schématiquement, cette technique utilise un gros aimant et analyse la réaction des différents tissus du corps à ces champs magnétiques après injection d'un produit de contraste. Les données recueillies sont ensuite traitées informatiquement et la zone étudiée peut être restituée en deux ou trois dimensions. Selon l'unité d'imagerie médicale de l'hôpital Henri-Mondor (Paris), les IRM du sein sont principalement utilisés pour identifier les récurrences après traitement conservateur et pour l'évaluation de la chimiothérapie avant opération. Son utilisation pré-opératoire pourrait également largement bénéficier aux patientes. (Eurocancer , John LibbeyEurotext 2004).

Une récente étude montre que l'IRM est statistiquement deux fois plus efficace que la mammographie pour détecter des tumeurs multiples. Les conséquences sur la prise en charge chirurgicale sont nombreuses : réduction des risques de récurrences et de l'emploi de radiothérapie, meilleure préservation des tissus sains, etc. (ASCO 2004).

3- pronostic :

Le pronostic est un terme qui désigne l'évolution prévue d'une maladie. Les gens utilisent couramment le mot pour désigner l'espérance de vie d'un individu, combien de temps la personne est susceptible de vivre. Cependant, le pronostic peut également faire référence à la chance qu'une maladie puisse être guérie et aux perspectives de récupération fonctionnelle, qui incluent les perspectives de pouvoir retourner au travail, s'adonner à des loisirs, ainsi que

le degré d'aide attendu qui sera nécessaire. pour accomplir les activités de la vie quotidienne (Amber Bauer, ASCO, 2014).

La classification des tumeurs en fonction de l'organe d'origine et de leur type histologique fournit des informations importantes pour évaluer leur pronostic. Toutefois, d'autres paramètres permettent de préciser le potentiel évolutif. Il s'agit du degré de différenciation (grade) et du degré d'extension (stade) de la tumeur, ainsi que dans certains cas de marqueurs moléculaires

Cela peut aider votre médecin à élaborer le plan de traitement et prévoir l'issue. (Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath) ,2021)

Lorsque le cancer d'une personne se développe et se propage, les médecins examinent souvent le poids, le niveau d'énergie, les activités et la fonction d'un patient au fil du temps, y compris sa capacité à marcher, à monter les escaliers et généralement à prendre soin de lui-même. En reconnaissant tous les modèles de déclin, il peut être possible d'estimer la fonction et la longévité futures. Ces estimations, bien sûr, sont toujours sujettes à changement en fonction des nouvelles recherches et des avancées en matière de traitement (Amber Bauer, American society of clinical oncology, ASCO, 2014).

Votre médecin prendra également en considération les statistiques de survie relatives à votre type de cancer. Seul un médecin qui connaît bien tous ces facteurs peut examiner les données pour en arriver à un pronostic, Mais rappelez-vous que le pronostic peut changer avec le temps puisque le cancer ne se comporte pas toujours de la manière à laquelle on s'y attend. (American Society of Clinical Oncology. 2016).

4- Traitement du cancer :

Il existe trois catégories de traitements dans la prise en charge des cancers : • La chirurgie, La radiothérapie, les traitements médicaux regroupant les traitements par chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. (La ligue contre le cancer. 2009).

Chaque traitement peut être utilisé seul ou associé à un autre mais dans tous les cas la décision sera discutée en RCP ou réunion de concertation pluridisciplinaire. Une RCP est, selon la définition donnée par l'HAS (Haute Autorité de Santé), un regroupement « de différents professionnels de santé de différentes disciplines et dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. » (Haute Autorité de Sante 2013).

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend de facteurs relatifs au cancer lui-même : type de cancer, stade de la maladie mais aussi d'éléments propres au patient comme son âge, son état général, la présence d'autres pathologies et bien sûr sa détermination à suivre un traitement anti cancéreux. (Fondation contre le cancer. Société française de pathologie [cited 2013 Sep 4].

3.1.1-La chirurgie :

Plusieurs types de chirurgie se distinguent en cancérologie et chacune peut intervenir à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie

Chirurgie diagnostique : Biopsie, informations sur la tumeur

Dans les premiers temps de la maladie, il est possible de faire une chirurgie diagnostique qui consiste à faire une biopsie, c'est-à-dire à prélever un fragment de tissu de la lésion pour en faire une analyse détaillée en vue d'obtenir des informations sur la tumeur. Le type de prélèvement, la localisation précise, la description de l'examen macroscopique, ou la description microscopique rendant compte du caractère bénin ou malin (niveau de différenciation, grade ou encore statut hormonal par exemples).

(Institut national du cancer, Société française de pathologie. 2007.)

Chirurgie à visée curative : Exérèse tumorale +/- exérèse ganglionnaire.

Ce type de chirurgie a pour but de réaliser une exérèse tumorale, c'est-à-dire que la tumeur sera retirée du site où elle est implantée. Cette opération n'est possible que pour les cancers localisés, donc pas pour les lymphomes ou les leucémies qui concernent le tissu lymphatique ou le sang. (E. Hindié, et al. 2009).

Chirurgie de réduction tumorale : Non curative, réduire le volume tumoral et augmenter la sensibilité.

Cette intervention n'a pas un but curatif mais consiste à réduire le volume d'une tumeur lorsqu'un traitement adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie est envisagé. Elle permet d'augmenter la sensibilité de la tumeur aux traitements car elle est rendue plus accessible. (. Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16]).

Chirurgie des métastases : Exérèse des métastases, tumeur primaire contrôlée.

Il est possible d'enlever les métastases lorsque la tumeur primitive est sous contrôle, c'est-à-dire que les traitements préalables ont permis de ralentir son évolution au point d'empêcher (au moins momentanément mais sur une période assez longue) son évolution. Le nombre de métastases doit être très limité, elles doivent être accessibles et surtout leur exérèse doit apporter un bénéfice au patient en terme de survie voire de guérison. (. Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16].

Chirurgie prophylactique : Préventive, cancers héréditaires, lésions pré-cancéreuses.

La chirurgie prophylactique peut être proposée à but préventif et non curatif. Il s'agit là d'intervenir sur un organe sans que celui-ci ne soit encore atteint par un cancer mais dont le risque qu'une telle pathologie se développe est élevé. C'est le cas par exemple des cancers ayant une composante héréditaire et pour lesquels des gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans le développement d'un cancer s'ils présentent une mutation. A titre d'exemples, les gènes BRCA-1 et BRCA-2 sont connus pour entraîner des cancers du sein et de l'ovaire de même que les gènes de la réparation des mésappariements de l'ADN qui sont en cause dans le cancer colorectal héréditaire non polyposique. Des lésions dites pré-cancéreuses peuvent aussi être enlevées à but prophylactique dans les cas où le risque de cancérisation est élevé si elles ne sont pas prises en charge. Par exemple, les lésions causées par le papillomavirus au niveau de l'utérus sont pré-cancéreuses (Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16] de même que les polypes adénomateux qui peuvent se développer dans le côlon de façon bénigne puis finir par former une lésion cancéreuse (INCa.; 2010).

Chirurgie réparatrice ou reconstructrice : Rétablissement fonctionnel, part esthétique.

Certaines interventions de résections tumorales nécessitent que le chirurgien respecte une marge de sécurité plus ou moins importante autour de la tumeur et il se voit parfois obligé d'enlever une grande partie d'un organe. Les conséquences fonctionnelles, physiologiques, psychologiques ou esthétiques peuvent être importantes et se pose alors la question d'une chirurgie reconstructrice. La reconstruction d'un organe peut être envisagée pendant l'intervention qui consiste à enlever la tumeur ou dans un deuxième temps au cours d'une seconde opération si d'autres traitements sont proposés après le retrait de la tumeur (radiothérapie par exemple).(Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16].

Chirurgie palliative : Soulager, améliorer la qualité de vie

La chirurgie palliative peut être mise à profit en urgence lorsqu'au cours de l'évolution d'un cancer une tumeur s'est développée au mépris des organes vitaux, altère leur bon fonctionnement et met en jeu le pronostic vital. La décision d'intervenir en vue de soulager le patient et de lui permettre de continuer à vivre sans altérer sa qualité de vie est à prendre en accord avec la famille. Il peut s'agir d'une intervention visant à libérer les voies respiratoires pour assurer la respiration, au niveau du tube digestif pour permettre l'alimentation ou encore sur des os pour réduire la douleur et éviter le risque de fracture. (.institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16]).

3.1.2- radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. On distingue la radiothérapie externe et la curiethérapie. Dans la radiothérapie, les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient ; ils traversent la peau pour atteindre la tumeur. Dans la curiethérapie, des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps de la personne malade. Il existe une troisième modalité de radiothérapie, la radiothérapie métabolique. Elle consiste à administrer, par voie orale (boisson ou capsule) ou par injection intraveineuse, une substance radioactive, qui se fixe préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire. La radiothérapie métabolique est utilisée pour traiter certains cancers de la thyroïde, la maladie de Vaquez et certaines métastases osseuses.

(INCa – octobre 2009)

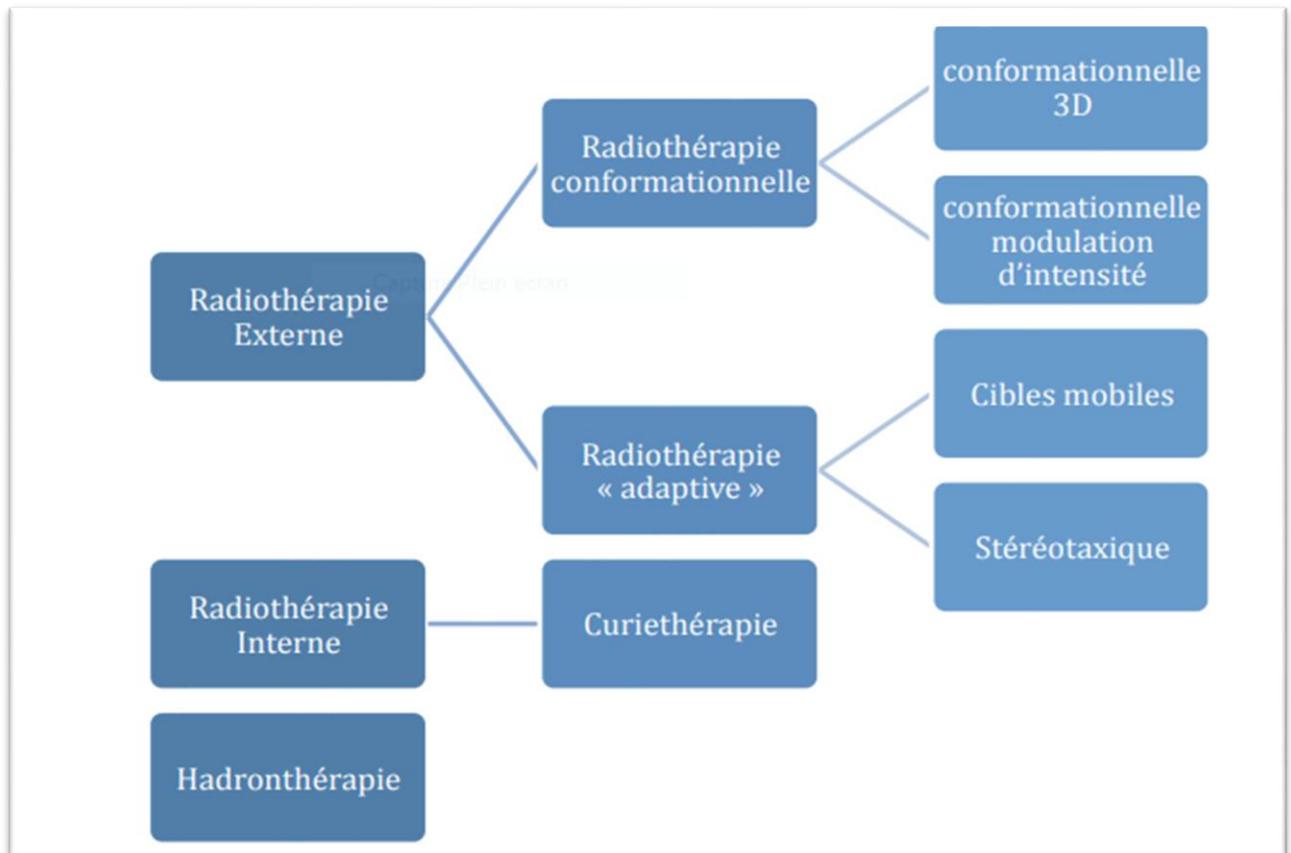


Figure 14 : Les différents types de radiothérapie utilisés en cancérologie. (Gérard. 2010)

3.1.3-chimiothérapie :

Les produits de chimiothérapie sont des médicaments destinés soit à détruire les cellules cancéreuses, ils sont dits cytotoxiques, soit à bloquer leur multiplication, ils sont alors cytostatiques. C'est un traitement systémique administré par perfusion, injection ou encore par voie orale destiné à pouvoir agir sur tout l'organisme pour atteindre toutes les cellules potentiellement atteintes par le cancer. Un traitement par chimiothérapie peut être mis en place à différents moments lors de la prise en charge d'un cancer et ceci sera entre autre fonction du type de cancer et du stade de la maladie. Ainsi, une chimiothérapie néo-adjuvante permet de traiter le malade de prime abord par un traitement médicamenteux avant de faire dans un second temps une intervention chirurgicale ou une radiothérapie. Le traitement par chimiothérapie va permettre de diminuer la taille de la tumeur avant l'opération. Dans le cas inverse où elle est destinée à venir en complément des autres types de traitements (radiothérapie ou chirurgie) elle est appelée chimiothérapie adjuvante. Elle a pour buts d'éliminer les éventuelles micrométastases, de diminuer le taux de récurrence et d'améliorer la survie. Pour les patients en stade métastatique ou localement avancé la chimiothérapie palliative peut être proposée. L'objectif du traitement n'est plus curatif mais il s'agit de stabiliser l'évolution de la maladie. (Institut Claudius Regaud 2012).

Il existe plusieurs familles de médicaments de chimiothérapie ayant des modes d'actions différents mais dont le but est d'empêcher la prolifération des cellules. Ces médicaments n'ont pas de spécificité d'action sur les cellules cancéreuses et c'est pour cette raison qu'il existe de nombreux effets indésirables. Dans la plupart des cas, plusieurs médicaments sont associés dans des protocoles de chimiothérapie administrés par cycle.(Chatelut .2011/2012.) Ces protocoles définissent avec précision le plan du traitement en détaillant la voie d'administration, la durée du cycle, les posologies, les adaptations de posologies nécessaires, les précautions particulières et la surveillance à faire. (Oncomip. 2011). Les protocoles sont établis par des groupes de travail composés de différents professionnels de santé regroupés dans un réseau.

3.1.4-Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est utilisée dans les cancers dits hormono-dépendants pour lesquels une tumeur prolifère sous l'effet des hormones. C'est le cas pour certains cancers du sein, ou de la prostate qui peuvent exprimer des récepteurs à ces hormones. Les hormones féminines sont l'œstradiol et la progestérone tandis que l'hormone masculine est la testostérone. Dans les deux cas il existe différentes possibilités de bloquer l'effet des

hormones sur leurs récepteurs tumoraux. De leur production à partir de l'axe hypothalamo-hypophysaire jusqu'à leur fixation au niveau des récepteurs, l'arsenal thérapeutique dispose de plusieurs molécules appartenant à des classes thérapeutiques différentes. L'hormonothérapie n'est pas un traitement curatif des cancers hormono-dépendants, elle permet cependant de ralentir l'évolution de la maladie. (Institut Claudius Regaud 2012).

3.1.5-Immunothérapie :

Les cellules cancéreuses mettent en œuvre différents mécanismes pour échapper aux effecteurs de la défense. L'immunothérapie a donc pour but de stimuler les défenses immunitaires pour qu'elles puissent à nouveau agir contre les cellules tumorales et les détruire. Ce traitement présente l'avantage d'épargner les cellules saines. L'immunothérapie consiste soit à l'immunothérapie passive où sont administrés des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes soit à l'immunothérapie active qui repose sur le principe de la vaccination en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire.

Les recherches sur l'immunothérapie sont très prometteuses et plusieurs travaux sont en cours pour essayer de contourner les mécanismes développés par les cellules cancéreuses pour échapper aux réponses immunes induites par ces nouvelles thérapies et les rendre plus efficaces. Il est aussi envisagé de les associer aux thérapies actuelles telles que la chimiothérapie et la radiothérapie. En effet, la radiothérapie à faible dose rend les cellules tumorales plus sensibles aux réponses immunes consécutives à l'utilisation des vaccins et certains médicaments de chimiothérapie (doxorubicine, 5-FU, gemcitabine ou paclitaxel) augmentent la présentation antigénique des cellules cancéreuses les rendant plus vulnérables. (El Hage , Chouaib . 2008;).

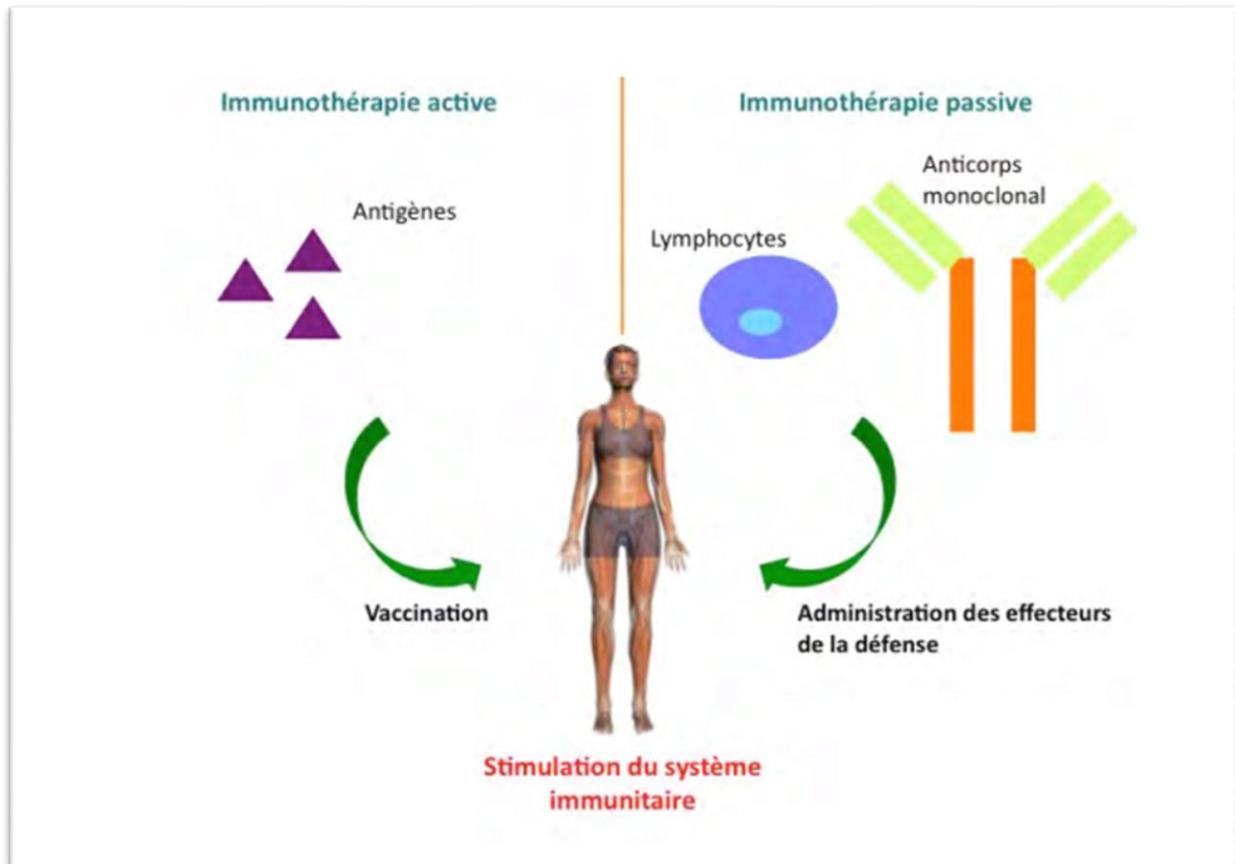


Figure 15 : L'immunothérapie active et passive. L'immunothérapie a pour but de stimuler le système immunitaire des patients.(El Hage , Chouaib . 2008).

3.1.6-Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées agissent comme leur nom l'indique, contre une molécule bien identifiée et connue pour être impliquée dans le développement et la prolifération du cancer. Cette molécule cible n'est pas forcément le point de départ de la cancérogénèse mais elle peut être impliquée plus en aval dans la prolifération tumorale. (Institut Claudius Regaud 2012.) L'identification de ses structures précises permet aujourd'hui de prendre en charge des cancers pour lesquels les pronostics étaient mauvais avant de réussir à modéliser et à utiliser des thérapies ciblées pour contrer les mécanismes de prolifération. C'est le cas par exemple du cancer du sein surexprimant HER2, protéine appartenant à la famille des EGF-R (endothelialgrowth factor receptor) et augmentant la prolifération des cellules. Il est aujourd'hui possible de cibler HER2 en utilisant un anticorps monoclonal comme le trastuzumab qui se fixe sur une partie du domaine extra-membranaire ou encore le lapatinib qui inhibe les domaines intracellulaires de la tyrosine kinase du récepteur. (Centre national hospitalier d'information sur le médicament. [cited 2013 Nov 13].) ; (Bauvet ,e tHendlisz . 2009)

3.1.7- Thérapie génique :

L'idée d'utiliser du matériel génétique pour traiter certaines maladies a émergé il y a plusieurs décennies. Dès les années 60, il avait été clairement montré qu'un génome viral pouvait faire partie intégrante d'un génome cellulaire. Le clonage des gènes est devenu possible à la fin des années 70 et certains pionniers comme Théodore Friedman et Richard Roblin imaginaient déjà que la modification des rétrovirus pour leur faire transporter une information génétique pourrait permettre de corriger des anomalies génétiques. En 1969, HurairVaskenAposhian déclarait dans les congrès que « si le rôle d'un médicament est de restaurer la fonction d'un processus physiologique particulier, alors l'ADN devrait être considéré comme le médicament ultime ». (Salima Hacein-Bey-Abina, 2017).

Dans le domaine du cancer, la thérapie génique est une piste très sérieuse. Certains résultats sont très encourageants et s'orientent principalement sur deux voies. La première stimulerait les réactions de défense normales du patient, la seconde induirait l'apoptose des cellules tumorale par un « gène suicide ».(Davila et al. 2014).

- Dans la première voie, une équipe américaine a montré l'efficacité de cellules T modifiées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B. La stratégie employée consiste à extraire des lymphocytes T des patients et à les modifier génétiquement « ex vivo » à l'aide d'un vecteur lentiviral de type HIV-1 car il s'intègre naturellement dans les lymphocytes T. Ces cellules modifiées génétiquement vont exprimer des récepteurs d'antigène chimériques (CAR) capables de se lier au récepteur CD19 présent uniquement à la surface des lymphocytes B. Une fois injectées dans le sang des malades, ces cellules modifiées reconnaissent les cellules tumorales et les détruisent (Fesnak et al, 2016).

- Dans la seconde, un gène « suicide » codant pour des enzymes pouvant convertir la forme inactive d'une drogue (médicament/chimiothérapie) en un produit toxique inhibant la synthèse des acides nucléiques est introduit dans les cellules tumorales. Le principe se résume en deux étapes : la première étant le transfert « in vivo » dans les cellules tumorales d'un gène codant une enzyme normalement absente du patrimoine des cellules visées suivie d'une administration par voie orale du médicament/chimiothérapie en question. Le système le plus expérimenté est celui de la transfection dans les cellules tumorales, via un adénovirus modifié, du gène codant pour thymidine kinase du virus Herpes simplex de type 1 (HSV-TK). Une fois que le gène du virus de l'Herpes est introduit dans les cellules tumorales, il se met à fabriquer la TK qui rendra sensible la cellule au médicament antiviral normalement inoffensif, le Gancyclovir. On administre ensuite le Gancyclovir (GCV), qui après avoir subi une

phosphorylation par la thymidine kinase virale s'incorpore dans l'ADN en élongation (le GCV-Tri-Phosphate est un analogue nucléosidique de la guanosine) et induira l'apoptose des cellules transfectées qui celles-ci infecteront à leur tour les cellules tumorales voisines. Plusieurs essais dans le monde sont en cours, en particulier dans le traitement du glioblastome (Touati et al. 2014.).

3.2-But de traitements :

Tous ces traitements visent à éliminer les cellules cancéreuses. Ils agissent soit localement, c'est-à-dire uniquement sur les cellules cancéreuses d'un organe atteint, soit par voie générale, c'est-à-dire sur l'ensemble des cellules cancéreuses présentes dans l'organisme. Les thérapies ciblées sont sélectives et s'attaquent à une cible précise dans la cellule cancéreuse. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements dits locaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie des traitements dits généraux. Ces traitements peuvent être plus ou moins associés (Fiches Info Roche).

Le traitement du cancer est adapté en fonction de chaque situation. En effet, **chaque patient** atteint d'un cancer est un **cas particulier** et demande une prise en charge appropriée. Afin de bien comprendre le **but d'un traitement** contre le cancer et ce que l'on peut raisonnablement en attendre, un certain nombre de termes médicaux doivent être expliqués. Ainsi, on distingue les traitements :

- **Curatifs** qui permettent d'espérer une guérison définitive
- **Palliatifs** afin de ralentir ou même stopper pendant un certain temps l'évolution de la maladie

Il ne faut pas confondre traitements palliatifs et soins palliatifs.

- Les **traitements palliatifs** dirigés contre le cancer peuvent donner des résultats importants même si une guérison définitive n'est pas possible.
- Les **soins palliatifs** visent à maintenir la meilleure qualité de vie possible en fin de vie.

(Fondation contre le cancer info 2019)

Chapitre III

Discussion et Perspective

en Thérapie Génique

Discussion :

L’analyse des résultats théorique cités ci-dessus nous permet de dire que le cancer représente un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, il fait environ 10 millions de morts par an, près d’un décès sur six est dû au cancer à l’échelle mondiale, 70% des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Organisation mondiale de la santé 2020) .

En Algérie, les registres du cancer reconnus par les instances internationales, confirment cette tendance : On comptabilise environ 45 000 nouveaux cas de cancer par an, avec 24 000 décès. Ce chiffre s’explique par le caractère particulièrement accéléré de la transition démographique et épidémiologique dans notre pays et d’un développement socio-économique très rapide traduisant une profonde mutation des modes de vie des citoyens. (plan national de cancer 2015-2019) .

Tableau 7: Les cinq cancers les plus fréquents en termes d'incidence dans le Maghreb (Globocan 2018) .

		1 ^{er}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}
Tunisie	<i>Masculin</i>	Poumon	Vessie	Colorectal	Prostate	LNH*
	<i>Féminin</i>	Sein	Colorectal	Col utérus	LNH	Lymphome
Algérie	<i>Masculin</i>	Poumon	Colorectal	Prostate	Vessie	Ovaire
	<i>Féminin</i>	Sein	Colorectal	Thyroïde	Col utérus	Ovaire
Maroc	<i>Masculin</i>	Poumon	Prostate	Colorectal	Vessie	LNH*
	<i>Féminin</i>	Sein	Col Utérus	Colorectal	Thyroïde	Ovaire

LNH= Lymphomes Non Hodgkiniens

L’analyse et la comparaison des résultats cités ci-dessus avec ceux enregistrés dans la Tunisie et le Maroc montre la nette progression de 5 types de cancers en Algérie qui devront bénéficier d’une attention particulière, le cancer du sein qui est la forme la plus fréquente chez les femmes, son équivalent le cancer du poumon chez les hommes , ensuite on a le cancer colorectal à la deuxième localisation chez l’homme comme chez la femme , puis le cancer de la prostate dont la progression croissante le classe aujourd’hui en 3^{ème} position des cancers chez l’homme. Par ailleurs, le cancer de la thyroïde, peu fréquent chez l’homme, est, depuis quelques années, le troisième cancer féminin. Il touche autant l’adolescente et la jeune femme que la femme âgée. Il nécessite une étude sur ses facteurs de risque spécifiques en Algérie. Il

devrait aussi bénéficier d'un enregistrement à part en raison de la progression particulièrement rapide de son incidence durant la dernière décennie. (plan national cancer 2015-2019) .

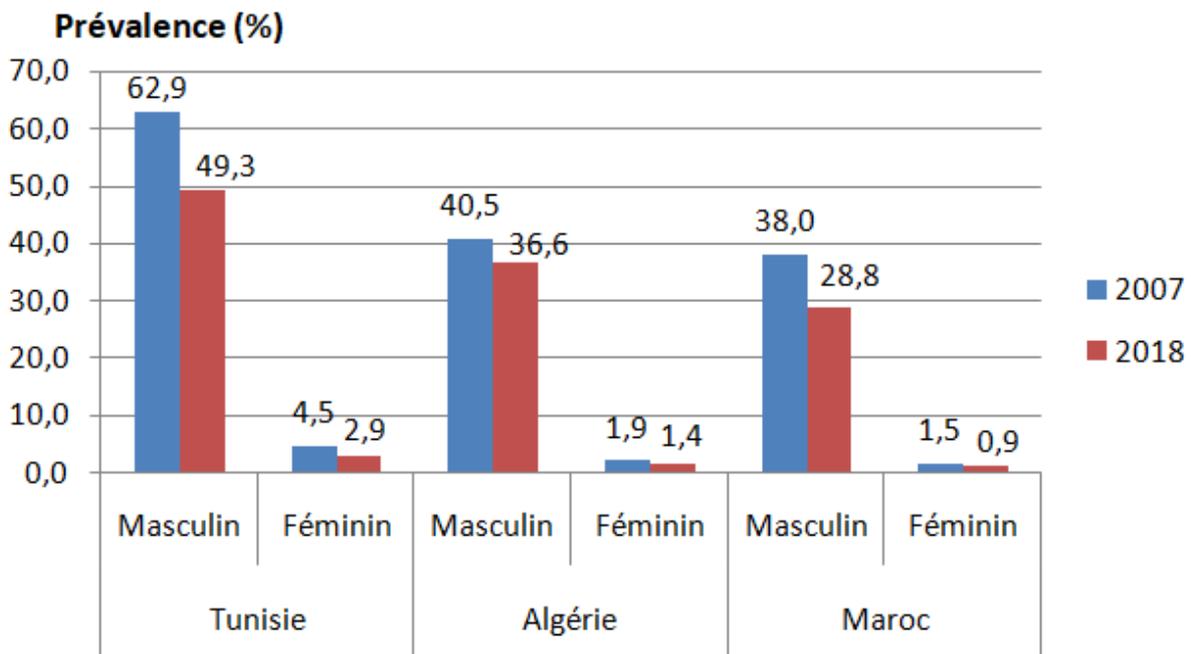


Figure 16 : Tendence de la prévalence du tabagisme selon le sexe au Maghreb (World Health Organisation. Global Health.)

Le tabagisme, facteur de risque majeur du cancer (Ferlay et al 2019), est responsable d'environ 22% du total des décès dus au cancer (World Health Organization. 2007.). Il augmente le risque de plusieurs cancers en particulier le cancer du poumon qui constitue le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier (Ferlay et al. 2019). La prévalence du tabagisme était de 25,6% en Tunisie, 19,0% en Algérie et de 14,5% au Maroc en 2018 pour les deux sexes .La tendance de la prévalence du tabagisme de l'adulte a observé une légère baisse dans les pays du Maghreb (voir la figure)

- Un lien de causalité a été établi entre la consommation d'alcool et le développement d'un cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'oesophage, du foie, du larynx, du côlon-rectum et du sein chez la femme (. Rehm , et Weiderpass . 2020);(ARC Working Group (IARC) 2010) .

L'impact de l'alcool comme facteur de risque de cancer ou de décès par cancer varie selon le type de cancer. L'analyse des données de 2018 montre que, dans la Région européenne de l'OMS, le taux de létalité des cancers liés à la consommation d'alcool est plus élevé pour la cavité buccale, l'oesophage et l'oropharynx, tandis que la proportion de décès est plus faible pour le côlon-rectum et le sein (World Cancer Research Fund International, 2018).

- Plusieurs recherches durant les quarante dernières années ont montré l'incrimination de la nutrition dans la survenue de certains cancers (WCRF/AICR, 2007 in INCa, 2009).

Les données permettent d'estimer une augmentation de 29 % du risque de cancer colorectal par portion de 100 g de viandes rouges consommée par jour et une augmentation de 21 % du risque par portion de 50g de charcuteries consommées par jour (WCRF/ AICR, 2007 in INCa, 2009).

Une méta-analyse du CIRC (2009) exprime un risque relatif (RR) de 1,12 pour les viandes, et de 1,36 pour les charcuteries concernant le cancer du côlon. (Agence internationale de recherche sur le cancer ,2009).

- Il est démontré que 16 types différents de cancer sont aujourd'hui liés à l'obésité et surpoids (Cancer Prévention Research 2017).

Chez les personnes présentant un excès de poids, on observe un taux plus élevé concernant plusieurs hormones. Ainsi, un surpoids est associé à un risque plus élevé de développer le cancer colorectal, du pancréas, de l'œsophage, du rein, de l'endomètre, du sein, de l'ovaire, du foie, de la prostate, de la vésicule biliaire ou encore les leucémies et les lymphomes, selon l'INCa (Institut national du cancer). De plus, l'excès de poids lorsque l'on est atteint de cancer, augmenterait le risque de mortalité, ainsi que le risque de récurrence. (Kyrgiou et coll. 2017.)

- Plus d'un cancer sur six dans le monde est d'origine infectieuse. Au total, chaque année 2,2 millions de nouveaux cas de cancers découleraient d'une infection par un agent pathogène. Huit virus, une bactérie et trois parasites ont en effet été classés agents cancérogènes du groupe 1 (agents cancérogènes « certains ») par le Centre international de recherche sur le cancer, une division de l'Organisation mondiale de la santé. (Institut Pasteur, 2017).

Divers agents infectieux ont été liés à des cancers chez les humains. Parmi eux, les virus prédominent, mais on trouve aussi des bactéries et des parasites. Les types de cancers qu'ils déclenchent chez les humains touchent divers organes de plusieurs systèmes (WorldHealth Organization, OMS; 2005).

Tableau 8 : comparaison de la Prévalence en pourcentage (%) de l'insuffisance de l'activité physique en 2016 dans le pays du Maghreb (. World Health Organisation. Global Health.)

	Total	Masculin	Féminin
Tunisie	29,5	25,4	33,4
Algérie	31,9	25,0	38,8
Maroc	25,4	19,9	30,6

L'insuffisance de l'activité physique est aussi un facteur de risque important essentiellement dans les pays du Maghreb (Cancer in Africa 2003.). En 2016, la prévalence moyenne de la sédentarité dans les trois pays du Maghreb était de 28,9%: 29.5% en Tunisie, de 31.9% en Algérie et de 25.4% au Maroc .

Une activité physique régulière d'intensité modérée à élevée (+ 30min/jour), tout au long de la vie, réduit les risques de développer un cancer. Les données sont probantes pour le cancer du côlon, le cancer de l'endomètre et le cancer du sein. Elles sont plus limitées pour d'autres cancers (en particulier pour les cancers des poumons, de l'œsophage et du foie) (World Cancer ResearchFund, 2018).

- Les principaux cancers hormonodépendants sont les cancers du sein et de la prostate, qui sont sensibles aux hormones sexuelles, Les tumeurs hormonodépendantes se forment principalement dans des tissus dont le fonctionnement est normalement régulé par des hormones. La très grande majorité des cancers de la prostate sont hormonodépendants : la croissance de la tumeur est stimulée par une hormone sexuelle masculine, la testostérone, produite par les testicules. En revanche, seuls 60 à 70 % des cancers du sein sont hormonodépendants. Dans ce cas, les cellules cancéreuses sont sensibles à certaines hormones sexuelles féminines (comme les œstrogènes) secrétées par les ovaires(Dr Pascale This,,2018).

- Les liens entre l'environnement et l'apparition de certains cancers font l'objet de nombreuses recherches. Certains d'entre eux sont prouvés : radon, pollution atmosphérique, particules fines dont Diesel, exposition aux UV, certaines substances rencontrées en milieu professionnel.... etc. (Robert Barouki, 2018).

- Les résultats socio-démographiques nous montrent que L'incidence du cancer croît considérablement avec l'âge, très vraisemblablement en raison de l'accumulation croissante de facteurs de risque de cancers spécifiques, et du fait que les mécanismes de régénération cellulaire tendent généralement à perdre en efficacité au fur et à mesure du vieillissement(INCa., 2015).

- Ainsi le facteur de sexe avoir une importance considérable dans la provocation de certains types de cancer, Plusieurs hypothèses incriminant le rôle des thérapies hormonales, des hormones sexuelles, de l'expression des récepteurs aux androgènes/œstrogènes et des comportements sociaux (tabac, alcool, ...) pour expliquer ces inégalités hommes-femmes face au cancer. (Organisation mondiale de la santé 2019).

Il est essentiel de diagnostiquer correctement un cancer pour le traiter de façon adaptée et efficace, car chaque type de cancer nécessite un protocole de traitement spécifique.

Le traitement du cancer suppose généralement de la radiothérapie, de la chimiothérapie et/ou de la chirurgie. Il est important de commencer par définir les objectifs du traitement.

Le principal objectif est souvent de guérir le patient ou de prolonger considérablement sa vie. Un autre objectif important tient à l'amélioration de la qualité de vie du patient. On peut accomplir cet objectif en prodiguant des soins contribuant au bien-être physique, psychosocial et spirituel du patient, ainsi qu'en offrant des soins palliatifs au patient en phase terminale de cancer.

Cette étude a présenté quelque limite, elle est purement bibliographique, rétrospective, ce qui explique le nombre important de données manquantes et indéterminées.

D'après ces résultats on peut dire que le diagnostic précoce des cancers symptomatiques est utile dans tous les contextes et dans la majorité des cas. Les programmes de lutte contre le cancer devraient être conçus pour réduire les retards et les obstacles dans le cadre du diagnostic, du traitement et de la prise en charge.

Les service de santé doivent organiser des actions pour sensibiliser la population a la prévention et au dépistage du cancer.

Les perspectives en thérapie génique :

- Permet à un malade de combattre le cancer à l'aide de ses propres cellules, modifiées génétiquement après avoir prélevé les lymphocytes – un type de globules blancs qui aide à détruire les cellules anormales –, ces dernières sont envoyées dans un laboratoire qui modifie leur code génétique puis, injecté à nouveau dans le corps du patient.

- Des perspectives en immunothérapie consiste à l'utilisation de lymphocytes redirigés exprès pour lier des antigènes spécifiques du cancer et donc utilisées pour ce que l'on appelle l'immunothérapie adoptive, Et la révolution des répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées (CRISPR) / protéine 9 (Cas9) associée à CRISPR, qui a conféré des méthodologies d'édition du génome avec à la fois sécurité et efficacité. Cette affiliation unique élargira bientôt et considérablement le champ des maladies susceptibles de faire

l'objet d'une immunothérapie adoptive et des cellules immunitaires disponibles pour être remodelées en outils thérapeutiques, y compris les cellules B.

- Eliminer ou réparer un gène altéré directement dans la cellule.
- Injection de nouveau gène à l'aide d'un vecteur viral qui va remplacer l'ancien gène défectueux.
- Utilisation des virus génétiquement modifiés pour tuer des cellules cancéreuses.
- Les virus oncolytiques génétiquement modifiés pour infecter et éliminer sélectivement les cellules tumorales.

Conclusion :

Le cancer constitue la maladie incontestablement la plus redoutée et elle est assimilée à un véritable fléau moderne. Sa réputation de gravité et d'évolution rapide voire fatale déclenche à son annonce, un sentiment de panique chez le malade et un bouleversement de la vie familiale.

En Algérie, dans le cadre de la planification sanitaire du pays en 1975, le cancer avait été identifié comme le 17ème problème de santé. C'est seulement au cours des années 2000 que les spécialistes ont pris conscience de l'ampleur du problème. A titre d'indication, en 1997, lors des conférences régionales préparatoires des Assises Nationales de la Santé qui ont eu lieu en 1998, une seule région sur les cinq régions sanitaires du pays, la région Est, mentionnait le cancer comme un problème de santé majeur. Or, il est important de signaler que ces dernières années, l'incidence et la mortalité du cancer ont connu dans notre pays, une progression particulièrement rapide, voire inquiétante.

Les cancers sont d'origine multifactorielle. Ils résultent de l'interaction entre différents paramètres, cliniques comme (âge, sexe, obésité), génétiques ou moléculaires comme (fond génétique, les mutations, les facteurs hormonaux). Certains sont non modifiables, comme l'âge et la génétique, tandis que des mesures préventives collectives ou individuelles peuvent être envisagées contre les risques liés à l'environnement, à l'alimentation...etc.. Tous les facteurs de risque se cumulent et se combinent chez une personne au cours du temps. Certaines associations, comme l'alcool et le tabac, augmentent encore le risque de survenue de cancer.

Un plan de diagnostic et de traitement du cancer est un élément clé de tout plan global de lutte contre le cancer. Son objectif principal est de guérir les patients atteints de cancer ou de prolonger considérablement leur vie, en leur assurant une bonne qualité de vie.

Pour qu'un programme de diagnostic et de traitement soit efficace, il ne doit jamais être élaboré isolément. Il doit être lié à un programme de détection précoce afin que les cas soient détectés à un stade précoce, lorsque le traitement est plus efficace et que les chances de guérison sont plus grandes. Il doit également être intégré à un programme de soins palliatifs, afin que les patients atteints de cancers avancés, qui ne peuvent plus bénéficier d'un traitement, bénéficient d'un soulagement adéquat de leurs souffrances physiques, psychosociales et spirituelles. En outre, les programmes devraient inclure un volet de sensibilisation, pour éduquer les patients,

Lorsque les ressources sont limitées, les services de diagnostic et de traitement devraient initialement cibler tous les patients présentant des cancers curables, tels que les cancers du sein, du col de l'utérus et de la bouche qui peuvent être détectés précocement. Ils pourraient également inclure la leucémie lymphatique aiguë de l'enfant, qui a un fort potentiel de guérison bien qu'elle ne puisse pas être détectée précocement. Par-dessus tout, les services doivent être fournis de manière équitable et durable. Au fur et à mesure que des ressources supplémentaires seront disponibles, le programme pourra être étendu pour inclure d'autres

Références

Référence :

- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1117–1130
- Ashton-Beaucage D, Therrien M. La signalisation RTK/RAS/ERK élargie : contributions de la génétique à l'assemblage d'un réseau de signalisation. *Med Sci (Paris)* 2010; 26 (sous presse)
- Aretz S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastro-intestinal polyposis syndromes. *DtschArztebl Int* 2010;107:163-73
- Anoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, Ribeiro A, de Pontual L, Combaret V et al. (2008). Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 455: 967–970
- Ashcraft PF, Coleman EA, Lange U, Enderlin C, Stewart CB. Obtaining family histories from patients with cancer. *Clin J OncolNurs.* 2007;11(1):119-24
- Arthritis and Rheumatism, mars 2006 ; vol 54 : 3 : p. 692-701
- Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: Results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2349–56 .
- Ahern TP, Hankinson SE, Willett WC, Pollak MN, Eliassen AH, Tamimi RM (2013) Plasma C-peptide, mammographic breast density, and risk of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol BiomarkPrev* 22(10):1786–1796. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0375>
- Adams JD, Vella A (2018) What can diabetes-associated genetic variation in TCF7L2 teach us about the pathogenesis of type 2 diabetes? *MetabSyndrRelatDisord* 16(8):383–389. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0024>.
- Agalliu I, Suuriniemi M, Prokunina-Olsson L et al (2008) Evaluation of a variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and prostate cancer risk in a population-based study. *Prostate* 68(7):740–747. <https://doi.org/10.1002/pros.20732>.
- Abbadie C, Pluquet O, Pourtier A (2017). Epithelial cell senescence: an adaptive response to precarcinogenic stresses? *Cell Mol Life Sci* 74 : 4471-509
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Internet Publication. 2014. 10 ** Davis-Dao CA, Henderson KD, Sullivan-Halley J, et al. Lower risk in parous women suggests that hormonal factors are important in bladder cancer etiology. *Cancer Epidemiol BiomarkPrev* 2011;20:1156-70
- Aleksandrova, K., Nimptsch, K., and Pischon, T. (2013). Obesity and colorectal cancer. *Front. Biosci. Elite Ed.* 5, 61–77
- Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP); 2019 https://www.shaap.org.uk/images/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf
- ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010;96:3–1383

Référence :

- antra M, Santra S, Zhang J, Chopp M. Ectopic decorin expression up regulates VEGF expression in mouse cerebral endothelial cells via activation of the transcription factors Sp1, HIF1 α , and Stat3. *J Neurochem*. 2008;105:324–37
- ASCO 2004 - Présentation #AB-1456
- Agence internationale de recherche sur le cancer ,2009 .
- Amber Bauer ,Americansociété of clinical oncology ,ASCO , 2014
- American Society of Clinical Oncology. Understanding statistics used to guide prognosis and evaluate treatment. 2016: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/understanding-statistics-used-guide-prognosis-and-evaluate-treatment>
- Boveri T., The origin of malignant tumours. London :Baillière, Tindall and Cox, 1927.
- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989
- Bennett RL. The practical guide to the genetic family history. 2nd ed. Hoboken: Wiley-blackwell; 2010.
- Berliner JL, Fay AM, Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest G. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2007;16(3):241-60.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305: 2304-2310.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus : A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2754-64
- Bonilla C, Lewis SJ, Rowlands M-A et al (2016) Assessing the role of insulin-like growth factors and binding proteins in prostate cancer using Mendelian randomization: genetic variants as instruments for circulating levels. *Int J Cancer* 139(7):1520–1533. <https://doi.org/10.1002/ijc.30206>.
- Burwinkel B, Shanmugam KS, Hemminki K et al (2006) Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variant is associated with familial breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer* 6(1):268. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-268>.
- Boorjian S, Ugras S, Mongan NP, et al. Androgen receptor expression is inversely correlated with pathologic tumor stage in bladder cancer. *Urology* 2004;64:383-8.
- Behrens G, Jochem C, Keimling M, Ricci C, Schmid D, Leitzmann MF. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*2014;29:151–70.
- Bardou, M., Barkun, A.N., and Martel, M. (2013). Republished: obesity and colorectal cancer. *Postgrad. Med. J.* 89, 519–533.
- Binder-Foucard F., Belot A., Delafosse P., Remontet L., Woronoff A-S., Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 [Internet]. INVS; 2013 p. 104 6. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladieschroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l->

Référence :

- incidence-et-de-lamortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012 [consulté le 6 août 2013
- Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El GF, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):663–4 .
 - Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El GF, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens – Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol.* 2009 Dec;10(12):1143–4
 - Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G; French Network of Cancer Registries (FRANCIM) (2016). Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study. *Eur J Cancer Prev.* 1. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000326> PMID:27879493).
 - Boscoe FP, Johnson CJ, Sherman RL, Stinchcomb DG, Lin G, Henry KA (2014). The relationship between area poverty rate and site-specific cancer incidence in the United States. *Cancer.* 120(14):2191– 8. <https://doi.org/10.1002/cncr.28632> PMID:24866103
 - Bertram, J.S. (2001) *The Molecular Biology of Cancer. A Review. Molecular Aspects of Medicine* December 2000 21;6:167-223. [doi.org/10.1016/S0098-2997\(00\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(00)00007-8)
 - Boyer, B., Jouanneau, J., Tucker, G., Valles, A.M., Sastre, X., Moens, G., and Thiery, J.P. (1999). *La Métastase Cancéreuse. Medecine Sciences* 6:442
 - Buraschi S, Neill T, Goyal A, Poluzzi C, Smythies J, Owens RT, et al. Decorin causes autophagy in endothelial cells via Peg3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(28):2582–91
 - Bauvet F, Awada A, Gil T, Hendlisz A. Conséquences thérapeutiques des progrès de la biologie moléculaire en oncologie. *Bull Cancer.* 2009 Jan;96
 - Centre for Molecular Medicine and Biobanking, University of Malta, Msida, MSD2080, Malta. E-mail address: Duncan.Ayers@um.edu.mt (D. Ayers). *Non-coding RNA Research* 5 (2020) 77–82 Available online 13 May 2020 2468-0540/ © 2020 Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co., Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
 - Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1329–1333
 - Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 123–125
 - Cussenot O.. Management of prostate cancer: the new challenges. *Presse Med* 2017 ; 46 : 923–927
 - Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positives cancers et thérapie par inhibiteur TRK. *Rév Nat Clin Oncol* 2018 ; 15 : 731-747
 - Chen Y, Chi P. Basket essai d'inhibiteurs TRK démontre l'efficacité dans les cancers TRK fusion-positives. *J Hématol Oncol* 2018 ; 11 : 78
 - Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160
 - Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160.

Référence :

- Caren H, Abel F, Kogner P, Martinsson T. (2008). High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumours. *Biochem J* 416: 153–159
- Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M et al. (2008). Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455: 971–974
- C. Hill, F. Doyon , *Bull. Cancer*, 93 (2006), pp. 7-1
- Close M.C. Pike, C.L. Pearce, A.H. Wu Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary *Oncogene*, 23 (2004), pp. 6379-6391
- Carroll JS, Hickey TE, Tarulli GA, Williams M, Tilley WD. Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(1):54-64.
- Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C, Murray LJ . Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*2014;32:3177–83.
- Chen WC, Boursi B, Mamtani R, Yang YX (2018) Total serum cholesterol and pancreatic cancer: a nested case-control study. *Cancer EpidemiolBiomarkPrev* 28(2):363-369.
- Carreras-Torres R, Johansson M, Haycock PC et al (2017) Obesity, metabolic factors and risk of different histological types of lung cancer: a Mendelian randomization study. *PLoS One* 12(6):e0177875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177875>.
- Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V et al (2017) The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst* 109(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx012>.
- Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- Chen F, Wilkens LR, Monroe KR et al (2011) No association of risk variants for diabetes and obesity with breast cancer: the Multiethnic Cohort and PAGE studies. *Cancer EpidemiolBiomarkPrev* 20(5):1039–1042. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0135>.
- Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma : A systematic review of the literature. *EurUrol*2014;65:742-54
- Campbell PT, Patel AV, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 876-85.
- Cancer Prevention Research (In Press) via Eurekaalert (AAAS) 1-Sep-2017 Adipose tissue may affect cancer development in multiple ways 13/09/2017
- Clark, R.; Krishnan, V.; Schoof, M.; Rodriguez, I.; Theriault, B.; Chekmareva, M.; Rinker-Schaeffer, C.W. Milky Spots Promote Ovarian Cancer Metastatic Colonization of Peritoneal Adipose in Experimental Models. *Am. J. Pathol.* 2013, 183, 576–591
- Collège des enseignants de nutrition, 2001.- www. Fascicules. fr. Mise à jour : 01/02/2011 - 2010-2011 Université Médicale Virtuelle Francophone.
- Clavel-Chapelon & Boutron-Ruault 2005.-Viande, poisson et cancer colorectal / Meat, fish and colorectal cancer. *Medicine sciences*, vol. 21, 10: 866-867

Référence :

- Commission on social determinants of health (CSDH) (2008). Closing the gap in a generation. Health equity through action on the social determinants of health. Geneva: WHO.
- Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011 ; 473 : 298–307
- Choi AMK, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368(7):651–62.
- Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011 ; 473 : 298–307.
- Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011 ; 10 : 417–427.
- Chatelut E. Pharmacologie des médicaments anticancéreux. Cours magistral presentedat; 2011 année /2012.
- Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Thériaque [Internet]. Thériaque. [cited 2013 Nov 13]. Available from: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath) ,2021
- Cancer in Africa: epidemiology and prevention. IARC scientific publications. 2003; (153):1-414
- D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 23–34
- D'Andrea A.. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1909–1919.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 : 949–54.
- De Brouwer S et al. (2010) Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin Cancer Res* 16:4353–4362
- De Pontual, L., Kettaneh, D., Gordon, C.T., Oufadem, M., Boddaert, N., Lees, M., Balu, L., Lachassinne, E., Petros, A., Mollet, J., et al. (2011). Germline gain-of-function mutations of ALK disrupt central nervous system development. *Hum Mutat* 32, 272–276.
- De Hoog CL, Portegijs PJ, Stoffers HE. Family history tools for primary care are not ready yet to be implemented. A systematic review. *Eur J GenPract*. 2014;20(2):125-33.
- Dehm SM, Tindall DJ. Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2007 ; 21 : 2855–2863 *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 758–764.
- Département de pathologie, hôpitaux universitaires Paris-Centre, Inserm U1138, université Paris-Descartes, Paris. Département de pathologie, hôpitaux universitaires Paris-Centre, université Paris-Descartes, Paris. Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. VI - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2017

Référence :

- Di Sebastiano KM, Pinthus JH, Duivenvoorden WCM, Mourtzakis M (2018) Glucose impairments and insulin resistance in prostate cancer: the role of obesity, nutrition and exercise. *ObesRev* 19(7):1008–1016. <https://doi.org/10.1111/obr.12674>
- Day FR, Thompson DJ, Helgason H et al (2017) Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. *Nat Genet* 49(6):834–841. <https://doi.org/10.1038/ng.384>.
- Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D et al (2019) Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 48(3):807–816. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz107>.
- De Magalhães JP, Passos JF (2018). Stress, cell senescence and organismal ageing. *MechAgeing Dev* 170 : 2-9.
- De Magalhães JP (2013). How ageing processes influence cancer. *Nat Rev Cancer*. 13(5): 357-65.
- DairikiShortliffe LM, Ye Y, Behr B, Wang B. Testosterone changes bladder and kidney structure in juvenile male rats. *J Urol*2014;191:1913-9
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*2002;146(Suppl. 61):1–6.
- Devi, P.U. (2004) Basics of Carcinogenesis. *HealthAdministratorXVII*;1:16-24 «cited 2017 mémoire de fin d'étude ingénierie de la santé université de lille , institue pasteur de lille 23 mai 2017 page 5-7 »
- Diamandopoulos GT. Cancer: An historical perspective. *Anticancer Res*. 1996;16:1595-1602.
- Devita VT Jr, Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2207-2214.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med* 2014; 6:224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- European Commission. Eurostat Data on Causes of death. EuropeanCommission; 2013 Dec, http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/mortality/causes_death/index_en.htm#fragment1 .
- Espina C, Porta M, Schuz J, Aguado IH, Percival RV, Dora C, et al. Environmental and occupational interventions for primary prevention of cancer: A crosssectorial policy framework. *Environ. HealthPerspect*. 2013 Apr;121(4): 420–7 .
- E. Hindié, et al. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : quelques considérations récentes. *Bull Cancer*. 2009 Juin;96
- El Hage F, Chouaib S. Réponse immune et cancer. *Bull Cancer*. 2008;
- Eurocancer 2004, John Libbey Eurotext, Paris pp.87-88
- El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma : A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2006;4:369-80.
- Feitelson, M.A., et al., Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2015. 35 Suppl: p. S25-54.

Référence :

- Female Breast Cancer Surpasses Lung as the Most Commonly Diagnosed Cancer Worldwide, American Cancer Society, 4 février 2021.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(3):164-72
- Farnault L, Boudjarane J, Baccini V, Costello R. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2015;13-018-G-40
- Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Eur J Cancer* 1995;31A:178
- Folsom AR, Pankow JS, Peacock JM, Bielinski SJ, Heiss G, Boerwinkle E (2008) Variation in TCF7L2 and increased risk of colon cancer: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 31(5):905–909. <https://doi.org/10.2337/dc07-2131>
- Folsom AR, Pankow JS, Peacock JM, Bielinski SJ, Heiss G, Boerwinkle E (2008) Variation in TCF7L2 and increased risk of colon cancer: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 31(5):905–909. <https://doi.org/10.2337/dc07-2131>
- Falandry et al, 2014)(Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E (2014). Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol* 32(24) : 2604-10.
- Fezeu L., Carette C., Czernichow S. Obésité et cancers. *Traité Médecine et Chirurgie de l'obésité. Médecine Sciences Publications. Lavoisier; 2011. p. 272 8.*
- Ferguson LR. Meat and cancer. *MeatSci*2010;84:308–13
- Farber, E. (1984) The Multi-Step Nature of Cancer Development. *Cancer Research* Octobre 1984 44;10:4217-4223. « cited 2017 »
- Faucet-Marquis, V. (2005) L'ochratoxine A, Contaminant Alimentaire, Est-elle un Cancérogène Génotoxique ou Epigénétique ? Recherche des Effets Génotoxiques par la Technique de Postmarquage de l'ADN au 32P en relation avec la Métabolisation de l'Ochratoxine A. Thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur, Spécialité : qualité et sécurité des aliments. Soutenue le 25 Novembre 2005
- Fondation contre le cancer. Traitements du cancer [Internet]. [cited 2013 Sep 4]. Available from: <http://www.cancer.be/traitements-du-cancer>)
- Fiches Info Roche : La chimiothérapie orale / Les perfusions de chimiothérapie en pratique / La radiothérapie / L'immunothérapie en oncologie / L'hormonothérapie en pratique
- Fondation contre le cancer « INTERNET » <https://www.cancer.be/le-cancer/traitements-du-cancer>
- Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer : A meta-analysis. *Diabetologia*2007;50:1365-74.
- Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2016 Aug 23;16(9):566-81. doi: 10.1038/nrc.2016.97

Référence :

- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 883–892.
- Ginsburg OM, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. BRCA1 and BRCA2 families and the risk of skin cancer. *Fam Cancer* 2010 ; 9 : 489–493
- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009
- Gatzemeier U. Targeting the HER1/EGFR receptor to improve outcomes in non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:7.,
- George RE, Sanda T, Hanna M, Frohling S, Luther II W, Zhang J et al. (2008). Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 455: 975–978
- Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez Kelm F, Brugieres L, Vargas FR, Brentani RR, Ashton-Prolla P, Landi S, Tavtigian SV, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat*. 2010;31(2):143- 50.
- Grover S, Stoffel EM, Bussone L, Tschoegl E, Syngal S. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(9):813-9.
- Gillet P, Moens M. Tests oncogénétiques et suivi des femmes atteintes d'une forme héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire, d'un syndrome de Li-Fraumeni ou d'un syndrome de Cowden. *KCE Report* 2015; 236B.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al (2008) A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 17(4):921– 929. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2686>
- Gribovskaja-Rupp, I., Kosinski, L., and Ludwig, K.A. (2011). Obesity and colorectal cancer. *Clin. Colon Rectal Surg* 24, 229–243
- Griner, E.M. and Kazanietz, M.G. (2007) Protein Kinase C and Other Diacylglycerol Effectors in Cancer. *Nature Reviews Cancer* April 2007 7:281-294. doi:10.1038/nrc2110
- Gothie E, Pouyssegur J. HIF-1: régulateur central de l'hypoxie. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 70–78
- Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche. (France) , 2018
- Gardini et al , *International journal cancer* ;2008
- Gérard J. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. 2010 Juillet;97(7) .
- Grosse SD, Thompson JD, Ding Y, Glass M. The use of economic evaluation to inform newborn screening policy decisions: the Washington State experience. *Milbank Q*. 2016;94:366–91.

Référence :

- Hanahan, D. and R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000. 100(1): p.57-70.
- Feitelson, M.A., et al., Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2015. 35 Suppl: p. S25-54.
- Hajdu SI. A Note from History: Landmarks in History of Cancer, *Cancer*. 2011;117(12):2811-2820. Institut Jules Bordet. The History of Cancer. Accessed at www.bordet.be/en/presentation/history/cancer_e/cancer1.htm on June 8, 2012.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 ; 250 : 1684–1689
- Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 341–354.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367
- Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3351
- Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
- Hsu I, Vitkus S, Da J, Yeh S. Role of oestrogen receptors in bladder cancer development. *Nat Rev Urol* 2013;10:317-26
- Hsu I, Yeh C-R, Slavin S, et al. Estrogen receptor alpha prevents bladder cancer via INPP4B inhibited akt pathway in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2014;5:7917-35
- Han B, Cui D, Jing Y, Hong Y, Xia S. Estrogen receptor β (ER β) is a novel prognostic marker of recurrence survival in non-muscle-invasive bladder cancer potentially by inhibiting cadherin switch. *World J Urol* 2014;32:149-55
- <https://sante.lefigaro.fr/article/pourquoi-dit-on-que-l-alcool-est-cancerigene/> (INTERNET) Par Cécile Thibert Publié le 30/03/2018) Organisation mondiale de la Santé 2019. Certains droits réservés.
- Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000) The Hallmarks of Cancer - Review. *Cell* January 7, 2000 100;1:57–70. « cited 2017 mémoire de fin d'étude ingénierie de la santé université de lille , institue pasteur de lille 23 mai 2017 page 5-7»
- Hennings, H., Glick, A.B., Greenhalgh, D.A., Morgan, D.L., Strickland, J.E., Tennenbaum, T. and Yuspa, S.H. (1993) Critical Aspects of Initiation, Promotion, and Progression in Multistage Epidermal Carcinogenesis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Jan 1993 202;1:1-8. “cited 2017”
- Heydar H, Mansouri K, Norooznejhad M, Norooznejhad F, Mohamadnia A, Bahrami N. Bevacizumab inhibits angiogenic cytokines in head and neck squamous cell carcinoma : from gene to the protein. *Int J Hematol Stem Cell Res*. 2018;12(2):136.
- Haute Autorité de Santé. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). 2013
- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer : A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
- International Cancer Information Service Group ICISG 2020

Référence :

- INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. 2015
- INCa, 2009.- La situation du cancer en France en 2009. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt. 205p.
- IARC (2012). Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 100B:1–441. PMID:23189750. Disponible sur : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/index.php>.
- Institut Pasteur, Maladies infectieuses : La situation actuelle dans le monde. Paris: Institut Pasteur; 2002. Site Internet: www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/malinfectieuses/situation.htm .
- Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, 59000 Lille. Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, no 7, 1379-1391, séance du 25 septembre 2018
- International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report, 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014.
- IARC. A review of human carcinogens. D. Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr2012;100:35–101 (D). Solar and UV Radiation .
- Institut national du cancer, Société française de pathologie. Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique : Micro et macrobiopsies mammaires. 2007
- Institut national du cancer. Les types de chirurgie et leurs buts [Internet]. Institut national du cancer. 2009 [cited 2013 Sep 16]. Availablefrom: <http://www.ecancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chirurgie/types-et-objectifs>
- INCa. Les traitements du cancer du côlon. Institut national du cancer; 2010
- INCa – institut national du cancer octobre 2009
- IARA agence international de l'imagerie atomique 2021
- Institut national du cancer (France) février 2021
- Institut Jules Bordet. The History of Cancer. June 8, 2012..
- Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, GapsturSM . Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res*2011;71:1763–71.
- Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ et al (2007) Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 121(2):368–376. <https://doi.org/10.1002/ijc.22697>
- Johansson M, Carreras-Torres R, Scelo G et al (2019) The influence of obesity-related factors in the etiology of renal cell carcinoma—a mendelian randomization study. *PLoS Med* 16(1): e1002724. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002724>.
- Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG (2012) Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 55(6):1607–1618. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2525-1>.

Référence :

- Jeng, J.H., Chang, M.C. and Hahn, L.J. (2001) Role of Areca Nut in Betel Quid-associated Chemical Carcinogenesis: Current Awareness and Future Perspectives. *Oral Oncology*37:477-492.
- Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017
- Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog*2012 ; 51 : 14–24
- Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 1230–1234 .
- Kardinal C, Yarbrow J. A conceptual history of cancer. *SeminOncol.* 1979;6:396-408.
- Krycer JR, Brown AJ . Cholesterol accumulation in prostate cancer: a classic observation from a modern perspective. *BiochimBiophys Acta* 2013;1835:219–29
- Kasper JS, Giovannucci E (2006) A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer EpidemiolBiomarkPrev* 15(11):2056–2062. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0410>.
- Kluth LA, Fajkovic H, Xylinas E, et al. Female gender is associated with higher risk of disease recurrence in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol*2013;31: 1029-36.
- Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and metaanalysis. *Br J Cancer* 2014;110:1862–70.
- Klaunig, J.E., Kamendulis, L.M. and Xu, Y. (2000) Epigenetic Mechanisms of Chemical Carcinogenesis. *Human & Experimental Toxicology*19: 543-555
- Larbouret C, Gaborit N, Poul MA, et al. Le récepteur HER3 ou ERB3 - La face cachée de la planète ERB. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 465–468
- Lee, C.C., Jia, Y., Li, N., Sun, X., Ng, K., Ambing, E., Gao, M.-Y., Hua, S., Chen, C., Kim, S., et al. (2010). Crystal structure of the ALK (anaplastic lymphoma kinase) catalytic domain. *Biochem. J.* 430, 425–437
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. De la biologie à la clinique : le décès dû au cancer de la prostate peut-il maintenant être une exception ?. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 910–919. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 758–764
- La Revue de Médecine Interne Volume 40, Supplement 1, June 2019, Page A156 , disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.201>
- Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E et al (2004) Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 108(2):262–268. <https://doi.org/10.1002/ijc.11544>
- Ling Q, Dong F, Geng L et al (2013) Impacts of TCF7L2 gene polymorphisms on the susceptibility of hepatogenous diabetes and hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Gene* 522(2):214– 218. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.089>.

Référence :

- Lucca I, Fajkovic H, Klatter T. Sex steroids and gender differences in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24:500-5
- Larsen IK and Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer* 2010; 126:721–732.
- Lello E, Furnes B, Edna TH. Short and long-term survival from gastric cancer. A population-based study from a county hospital during 25 years. *Acta Oncol* 2007;46:308–15
- Leung P-S, Aronson WJ, Ngo TH, Golding LA, Barnard RJ. Exercise alters the IGF axis in vivo and increases p53 protein in prostate tumor cells in vitro. *J Appl Physiol*. 1 févr 2004;96(2):450-4. « cited 03/07/2019 THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE GÉNÉRALE Par SOULAS David page 09 »
- Alcohol [online information page]. Weybridge: Mouth Cancer Foundation; 2019 (<https://www.mouthcancerfoundation.org/causes-and-prevention/alcohol>)
- Le site Info-HPV de l'Institut Pasteur (espace professionnels) février 2018
- Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1262–3
- Luch, A. (2005) Nature and Nurture - Lessons from Chemical Carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 5:113-125.
- Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132:27–42 .
- La ligue contre le cancer. Les traitements du cancer. 2009
- Les traitements du cancer du rein, collection Guides patients Cancer info, INCa, mars 2013
- Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer : A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:2819-23
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer : A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-62
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer : A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-87.
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer : A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-62
-
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994
- Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012 ; 133 : 1125–1130
- *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 138–151
- Mishra R, Hanker AB, Garrett JT. Genomic alterations of ERBB receptors in cancer: clinical implications. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 114371–114392

Référence :

- Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett* 2009; 283 : 125–34
- Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF et al. (2008). Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455: 930–935
- Martinsson, T., Eriksson, T., Abrahamsson, J., Caren, H., Hansson, M., Kogner, P., Kamaraj, S., Schönherr, C., Weinmar, J., Ruuth, K., et al. (2011). Appearance of the novel activating F1174S ALK mutation in neuroblastoma correlates with aggressive tumor progression and unresponsiveness to therapy. *Cancer Res.* 71, 98–105.
- Maxfield, F.R. & Tabas, I., 2005. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature*, 438(7068), pp.612–621..
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087–95.
- Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N et al (2020) Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women. *Ann Oncol* 31(5):641–649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.066>.
- McHugh D, Gil J (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol* .
- McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010;28:4074–80
- Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Clin Otolaryngol* 2012;37:390–2.
- Mukherjee, A.; Chiang, C.-Y.; Daifotis, H.A.; Nieman, K.M.; Fahrman, J.F.; Lastra, R.R.; Romero, I.L.; Fiehn, O.; Lengyel, E. Adipocyte-Induced FABP4 Expression in Ovarian Cancer Cells Promotes Metastasis and Mediates Carboplatin Resistance. *Cancer Res.* 2020, 80, 1748–1761
- Menvielle G, Kulhánová I, Bryère J, Launoy G, Eilstein D, Delpierre C, et al. (2018). Tobacco-attributable burden of cancer according to socioeconomic position in France. *Int J Cancer*.
- Mansouri K, Mostafaie A, Rezazadeh D, Shahlaei M, Modarressi MH. New function of TSGA10 gene in angiogenesis and tumor metastasis: a response to a challengeable paradox. *Hum Mol Genet.* 2016;25(2):233–44.)
- Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(5):378–89
- . *Médecine Sci (paris)* , Volume 30 , page 679-682, juillet 2014 .
- Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma : A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008;31:2391-7

Référence :

- Menvielle G, Kulhánová I, Bryère J, Launoy G, Eilstein D, Delpierre C, et al. (2018). Tobacco-attributable burden of cancer according to socioeconomic position in France. *Int J Cancer*.
- Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, États-Unis , Manuel MSD 2020
- Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE . Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–802.
- Newman TB, Hulley SB . Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996;275:55–60.
- Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ et al (2015) Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: a Mendelian randomization analysis. *J Natl Cancer Inst* 107(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv178>.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW et al (1991) A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72(1):83–89. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-83> .
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311:183-92
- Norooznezhad AH, Keshavarz M, Norooznezhad F, Mansouri K. Inhibition of Angiogenesis : A Novel Effect of Zataria. *Int J Hematol Stem Cell Res*. 2017;11(2):59
- Ossa CA, Torres D. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review. *Oncologist*. 2016;21(7):832-9.
- Ordener C, Cypriani B, Vuillermoz C, Adessi GL (1993) Epidermal growth factor and insulin induce the proliferation of guinea pig endometrial stromal cells in serum-free culture, whereas estradiol and progesterone do not. *Biol Reprod* 49(5):1032– 1044. <https://doi.org/10.1095/biolreprod49.5.1032>.
- OCDE (2007) Detailed Review Paper on Cell Transformation Assays for Detection of Chemical Carcinogenesis. ENV/JM/MONO(2007)18 13 August 2007. Series on testing&Assessment N° 31
- Oliveira, P.A. (2016) Chemical carcinogens. Chapter 16. *Oxford Textbook of Oncology* 3rd edition published in 2016. ISBN: 978-0-19-963610-3
- Oncomip. *Thésaurus de chimiothérapie cancers digestifs*. 2011
- Organisation mondiale de la santé ,GloboCan 2020
- Plan national cancer 2015-2019.
- Patel SG, Ahnen DJ. Familial Colon Cancer Syndromes : an Update of a Rapidly Evolving Field. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 428-438.
- Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000;86:257–62.
- Purrington KS, Slager S, Eccles D et al (2014) Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple-negative breast cancer. *Carcinogenesis* 35(5):1012–1019. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt404>.

Référence :

- Pierce BL, Austin MA, Ahsan H (2011) Association study of type 2 diabetes genetic susceptibility variants and risk of pancreatic cancer: an analysis of PanScan-I data. *Cancer Causes Control* 22(6):877–883. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9760-5>
- Paltoo D, Woodson K, Taylor P, Albanes D, Virtamo J, Tangrea J (2003) Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) gene and risk of prostate cancer among men in a large cancer prevention study. *Cancer Lett* 191(1):67–74. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00617-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00617-1)
- Pérez-Garijo A, Steller H (2014). The benefits of aging: cellular senescence in normal development. *EMBO J* 33(2) : 99-100
- Page DC. 2003 Curt Stern Award address. On low expectation exceeded ; or, the genomic salvation of the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 2004; 74:399–402
- Pein F., 2009.- Nutrition et cancer : quelques certitudes, hypothèses et idées fausses. Centre de lutte contre le cancer, 35p
- Pairon, J-C. (2015) Génotoxicité et Cancérogénèse. Université Paris Est Créteil. Décembre 2015. Disponible sur le lien suivant : http://www.centresantipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2015_2016/20151218/DIU_Tox_Med_JC_Pairon_Genotoxicite.pdf
- Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 220–231 .
- Pr Olivier Hermine, hématologue à l'hôpital Necker, Paris. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer 15/02/2021
- Pr Olivier Hermine, hématologue à l'hôpital Necker, Paris. « brochure du cancer » 2021 fondation ARC
- Qureshi N, Carroll JC, Wilson B, Santaguida P, Allanson J, Brouwers M, Raina P. The current state of cancer family history collection tools in primary care: a systematic review. *Genet Med.* 2009;11(7):495-506
- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011 ; 12 : 68–78
- Rosen EM, Fan S, Ma Y. BRCA1 regulation of transcription. *Cancer Lett* 2006 ; 236 : 175–185
- Rea D, Cayuela JM. Leucémie myéloïde chronique. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2014;13-011-B-10
- Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
- Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, Callif-Daley F, Grumet SC, Hunt KS, Nagy RS, McKinnon WC, Petrucelli NM, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2012;21(2):151-61.
- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2016; 12: 68-78.

Référence :

- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M (2004) Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363(9418):1346–1353. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3).
- Rundqvist H, Augsten M, Strömberg A, Rullman E, Mijwel S, Kharaziha P, et al. Effect of Acute Exercise on Prostate Cancer Cell Growth. *PLoS ONE* [Internet]. 5 juill 2013 [cité 24 nov 2018];8(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702495/>
- Rehm J, Shield KD, Weiderpass E. Alcohol consumption: a leading risk factor for cancer. *Chem Biol Interact.* 2020;331:109280
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):813–22
- Rehm J, et Weiderpass E. 2020);(ARC Working Group (IARC)2010
- Robert Barouki, professeur de biochimie à l'Université Paris Descartes , institut national du cancer (France) , 2018 .
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 29–36
- Société canadienne du cancer. 2021.Tous droits réservés. Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:587
- Société canadienne du cancer.2021. Tous droits réservés. Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 000
- Schneider KA. Counseling for cancer: Strategies for genetic counseling. 2nd ed. New York:Wiley 2002
- Stuckey A, Febbraro T, Laprise J, Wilbur JS, Lopes V, Robison K. Adherence Patterns to National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Referral of Women With Breast Cancer to Genetics Professionals. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(4):363-7.
- Société canadienne du cancer.2021. Tous droits réservés. Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001
- société canadienne du cancer 2021, disponible sur <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/cancer-risk-in-families/?region=qc>
- Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J ObstetGynecol*2015; 213: 161-165..
- Sciences et Avenir par le Pr David Khayat, chef de service de cancérologie à la Pitié-Salpêtrière. 23.06.2016

Référence :

- S. Derbel, Z. Ayd I. Rachdi, H. Zoubeidi, F. Daoud, B. Ben Dhaou, F. Boussema , Service de médecine interne, hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisi , Publié par Elsevier Masson SAS le 17/05/2019
- Silvente-Poirot, S. &Poirot, M., 2014. Cancer. Cholesterol and cancer, in the balance. Science,
- Smith B, Land H . Anticancer activity of the cholesterol exporter ABCA1 gene. Cell Rep 2012;2:580–90.
- Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS . Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. BMC Cancer 2012;12:25.
- Shu X, Wu L, Khankari NK et al (2019) Associations of obesity and circulating insulin and glucose with breast cancer risk: aMendelian randomization analysis. Int J Epidemiol 48(3):795– 806. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy20165>.
- Shim H-J, Lee R, Shin M-H, Kim H-N, Kweon S-S (2016) Association between the TCF7L2 polymorphism and colorectal cancer does not differ by diabetes and obesity statuses. Cancer Epidemiol45:108–111. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.10.012>
- Sainz J, Rudolph A, Hoffmeister M et al (2012) Effect of type 2 diabetes predisposing genetic variants on colorectal cancer risk. J Clin EndocrinolMetab 97(5):E845–E851. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2565>
- Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. J Hum Genet 2002; 47:561–6
- Singh S, EdakkanambethVarayil J, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res 2014;7:12–22
- Sun JY, Shi L, Gao XD, Xu SF. Physical activity and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Asian Pac J Cancer Prev2012;13: 3143–7
- Surpoids et obésité. Institut national du cancer. Le 23 juin 2015.
- Adiposity and cancer at major anatomical. umbrella review of the literature. Kyrgiou M et coll. BMJ. 2017.
- Shang, C.; Qiao, J.; Guo, H. The dynamic behavior of lipid droplets in the pre-metastatic niche. CellDeath Dis. 2020, 11, 990.
- Speedy AW. Global production and consumption of animal source foods. J Nutr2003;133:4048S– 53S.
- Sharpe KH, McMahon AD, Raab GM, Brewster DH, Conway DI (2014). Association between socioeconomic factors and cancer risk: a population cohort study in Scotland (1991-2006). PLoS One. 9(2):e89513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089513> PMID:24586838
- Stewart, B. W. and Kleihues, P. (2005) Le Cancer dans le Monde. IARC Press. Lyon 2005. Ouvrage publié dans sa version anglaise sous le titre World Cancer Report. IARC Press, Lyon 2003. ISBN 92 832 0416 6 « cited 2017 mémoire de fin d'étude ingénierie de la santé université de lille , institue pasteur de lille 23 mai 2017 page 5-7 »
- Schaaf MB, Houbaert D, Meçe O, Agostinis P. Autophagy in endothelial cells and tumor angiogenesis. CellDeathDifer. 2019;26:665–79.

Référence :

- Sadremomtaz A, Mansouri K, Alemzadeh G, Safa M, Rastaghi AE, Asghari SM. Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGF-driven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathway Afsaneh. *BBA Gen Subj.* 2018;1862(12):2688–700.
- Sapiéha P, Zaniolo K, Hamel D, et al. L'offre et la demande : l'influence du métabolisme énergétique sur l'angiogénèse. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 346–348
- Schaefer L, Tredup C, Gubbiotti MA, Iozzo RV. Proteoglycan neofunctions: regulation of inflammation and autophagy in cancer biology. *FEBS J.* 2017;284:10–26
- Société canadienne du cancer 2021. Tous droits réservés. Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001
- Soussi. T Cycle cellulaire et apoptose : le gène suppresseur de tumeur p53. *Médecine/sciences* 2000 .
- Shield DK, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. (2017). New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis
- SalimaHacein-Bey-Abina, InstitutServier , 2017
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133,
- Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Nat Clin Pr Oncol* 2007 ; 4 : 236–244. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 758–764
- Tan VY, Biernacka KM, Dudding T et al (2018) Reassessing the association between circulating vitamin d and igfbp-3: observational and Mendelian randomization estimates from independent sources. *Cancer EpidemiolBiomarkPrev* 27(12):1462–1471. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0113>.
- Torres A, Gubbiotti MA, Iozzo RV. Decorin-inducible Peg3 Evokes Beclin 1-mediated Autophagy and Thrombospondin 1-mediated Angiostasis. *J Biol Chem.* 2017;292(12):5055–69 .
- Touati W, Tran T, Seguin J, Diry M, Flinois JP, Baillou C, et al. A suicide gene therapy combining the improvement of cyclophosphamide tumor cytotoxicity and the development of an anti-tumor immune response. *Curr Gene Ther*2014; 14:236-246.
- UE BTC. Médicaments anti cancéreux. Power point presented at; 2012; Institut Claudius Regaud
- Van Marcke C, De Leener A, Berlière M, Vikkula M, Duhoux FP. Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit RevOncolHematol*2016; 108: 33-39.
- Verheus M, Peeters PHM, Rinaldi S et al (2006) Serum C-peptide levels and breast cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 119(3):659–667. <https://doi.org/10.1002/ijc.21861>.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *EndocrRelat Cancer* 2009;16:1103-23.
- Witsch, E., M. Sela, and Y. Yarden, Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology*, 2010. 25(2): p. 85-101.

Référence :

- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956 ; 123 : 309–314.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994 ; 265 : 2088–209
- WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edition. Ed Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. IARC Lyon 2010. P. 147-73
- Wilson BJ, Carroll JC, Allanson J, Little J, Etchegary H, Avar D, Potter BK, Castle D, Grimshaw JM, Chakraborty P. Family history tools in primary care: does one size fit all? *Public Health Genomics*. 2012;15(3-4):181-8.
- Wood ME, Kadlubek P, Pham TH, Wollins DS, Lu KH, Weitzel JN, Neuss MN, Hughes KS. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):824-9
- Wong C, Gibbs P, Johns J, Jones I, Faragher I, Lynch E, Macrae F, Lipton L. Value of database linkage: are patients at risk of familial colorectal cancer being referred for genetic counselling and testing? *Intern Med J*. 2008;38(5):328-33.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Physical activity and the risk of cancer. London: WCRFI; 2018. (<https://www.wcrf.org/sites/default/files/Physicalactivity.pdf>)
- WHO IafRoCWHOI. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. France: IARC; 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [cited 2015 April,
- WCRF-AICR panel of experts, 2007.- Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, DC.
- WCRF-AICR panel of experts, 2007.- Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, DC.
- World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. London:
- World Cancer Research Fund International 2018(<https://www.wcrf.org/dietandcancer>
- World Health Organization, Cancer prevention, Genève: OMS; 2005. Site Internet: www.who.int/cancer/prevention/en/
- Weston, A. and Harris, C.C. (2003) Multistage Carcinogenesis. Holland-Frei Cancer Medicine 6 th Edition. Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., et al., editors. Hamilton (ON): BC Decker; 2003ID: NBK13982 « cited 2017 mémoire de fin d'étude ingénierie de la santé université de lille , institue pasteur de lille 23 mai 2017 page 5-7 »
- Williams, GM. (2001) Mechanisms of Chemical Carcinogenesis and Application to Human Cancer Risk Assessment. *Toxicology* 161: 3-10
- Wilson J, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WorldHealthOrganization;1968(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17, accessed 27 November 2019

Référence :

- Zhang B, Jia W-H, Matsuda K et al (2014) Large-scale genetic study in East Asians identifies six new loci associated with colorectal cancer risk. *Nat Genet* 46(6):533–542. <https://doi.org/10.1038/ng.2985>.
- Zhang M, Tang M, Fang Y et al (2018) Cumulative evidence for relationships between multiple variants in the VTI1A and TCF7L2 genes and cancer incidence. *Int J Cancer* 142(3):498–513. <https://doi.org/10.1002/ijc.31074>
- Zhao Z, Wen W, Michailidou K et al (2016) Association of genetic susceptibility variants for type 2 diabetes with breast cancer risk in women of European ancestry. *Cancer Causes Control* 27(5): 679–693. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0741-6>
- Zmuda JM, Modugno F, Weissfeld JL et al (2006) Peroxisome proliferator-activated receptor- γ polymorphism, body mass and prostate cancer risk: evidence for gene-environment interaction. *Oncology* 70(3):185–189. <https://doi.org/10.1159/000093805>