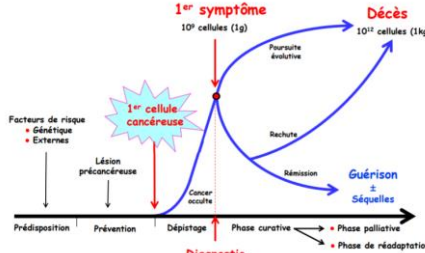
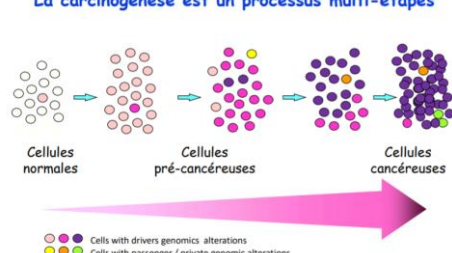
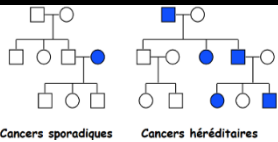
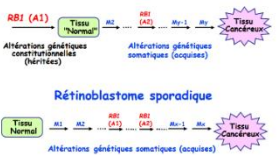
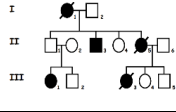
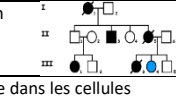
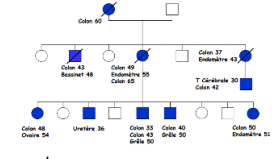
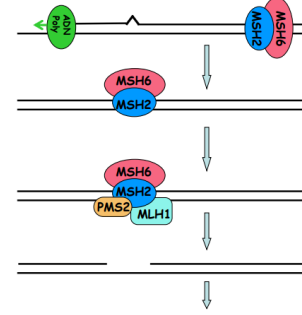
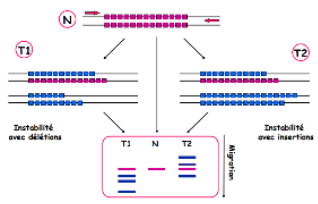
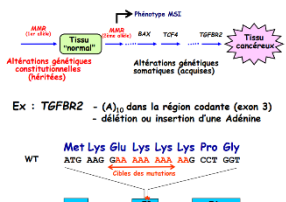
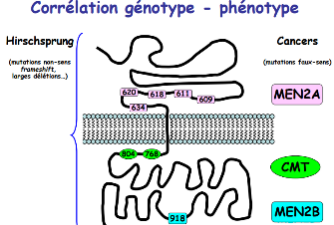


LA MALADIE CANCEREUSE – L'ORGANISATION DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER – BASES MOLECULAIRES DE L'ONCOGENESE

Bases moléculaires de l'oncogénèse	Carcinogénèse et étapes			La carcinogénèse est un processus multi-étapes	
	Gènes de cancer				
	Oncogène	Oncogènes : transduction du signal L'activation d'un oncogène nécessite l'altération d'un seul de ses deux allèles. Mutation ponctuelle amplification génique, translocation chromosomique, insertion virale Mécanisme d'altération : dominant ,mono-allélique Conséquence : gain de fonction Ex : CMYC, RAS, ERBB2, ABL, EGFR, RET, BRAF			
	Gène suppresseur	Gènes suppresseurs : réparation de l'ADN, contrôle du cycle cellulaire. L'inactivation d'un gène suppresseur de cancer nécessite l'altération de ses deux allèles. 1. Mutation ou microdélétion 2. Mutation, délétion large ou hyperméthylation Mécanisme d'altération : récessif , inactivation bi-allélique Conséquence : perte de fonction Ex : RB1, BRCA1, MLH1, TP53			
	Mécanismes d'altération dans les tumeurs humaines				
	Oncogène	Mutation ponctuelle	Altérations somatiques activatrices d'oncogènes : - Mutations faux-sens (missense) : variant hot spot, présent dans bases de données : TumorPortal, COSMIC - Indel (qqs nucléotides) « in frame » : Indel hot spot, connue dans bases de données : TumorPortal, COSMIC - Variants non retenus comme pathogènes : SNP > 0.1%, silencieuses, non-sens, frameshift (Indel, Mutations affectant l'épissage), faux-sens hors « région hotspot » - Possibilité d'analyser uniquement les régions hot spots		
		Amplification génique	Répétition en tandem sur le même chromosome d'un même gène : plusieurs copies de cellules tumorales → plusieurs ARNm transcrits et protéines traduites. FISH permet de retrouver des spots d'amplification. CGH-array (caryotype) permet de détecter les amplifications focales d'oncogènes.		
		Translocation chromosomique	Deux mécanismes pour activer un oncogène : translocation avec création de fusion (ex : LMC) et translocation avec activation transcriptionnelle (ex : lymphome de Burkitt). Ex 1 : Altération qualitative. La translocation avec création d'un gène de fusion crée un gène de fusion, donc une protéine de fusion car cela casse dans la partie codante dans le gène BCR et dans le gène ABL. Cela donne un transcrite chimérique. L'activité est augmentée (gain de fonction avec activité plus forte et non régulée) Ex 2 : Altération quantitative. La translocation se fait dans la partie devant la partie codante du gène IGH. La translocation du gène CMYC se fait avec le promoteur des chaînes longues d'Ig. Donc la translocation donne une prolifération maligne de lymphomes B.		
		Insertion virale : oncogènes viraux	- Dans un gène de façon chimérique : Intégration chimérique (1) : inactivation de l'oncogène - Intégration promotion (2) : dérégule l'expression du gène (rétrovirus) - Intégration (ou non) avec production d'une protéine virale qui va : - Transactiver l'expression d'un oncogène (3) - Interagir avec une oncoprotéine (4)		
	Gènes suppresseurs	Mutations ponctuelles	Les deux allèles doivent être inactivés. Cela peut être au niveau constitutionnel ou somatique lors de la 1^{ère} inactivation. La 2^{ème} inactivation est exclusivement somatique. Dans le promoteur, une méthylation peut entraîner une inactivation. Dans le cas des gènes suppresseur, la mutation peut se situer partout (et non dans les hotspots comme les oncogènes). Il faut donc tout séquencer.		
		Délétions chromosomiques	Altérations somatiques inactivatrices de GSC : - Mutations non-sens - Indel (qqs nucléotides) « frameshift » - Mutations affectant l'épissage « frameshift » - Mutations faux-sens, si connues dans la littérature (études in vitro ou in vivo) pour être clairement inactivatrices - Délétion ou duplication intragénique de un ou plusieurs exons avec modification du cadre de lecture. - Variants non retenus comme pathogènes : SNP > 0.1%, silencieuses et faux-sens non connues - Nécessité d'analyser l'ensemble du gène		
		Modifications épigénétiques	LOH : Loss of Heterozygosity CGH-array : permet de détecter les délétions Hyperméthylation d'un promoteur de GSC		
		Conséquences des altérations génétiques	Altérations affectant une fonction particulière	- Cycle cellulaire: p16, RB1... - Voies de signalisation intracellulaires: RAS, BRAF... - Apoptose: BCL2... - Angiogenèse: VEGF...	
	Altérations affectant la	- Systèmes de réparation de l'ADN: MLH1, BRCA1...			

		stabilité du génome	- Processus de ségrégation chromosomique au cours de la mitose: Aurora-A...
--	--	---------------------	---

PREDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AUX CANCERS																																																							
Introduction	Cancers sporadiques et héréditaires	La prédisposition génétique concerne dès la naissance : risque accru de développement d'une tumeur Transmission de la prédisposition se fait selon le mode autosomique dominant : - Toutes les générations sont atteintes - La moitié de la descendance d'un sujet atteint est elle-même atteinte - On n'observe pas de prépondérance d'un sexe chez les sujets atteints Les tumeurs héréditaires viennent des altérations génétiques constitutionnelles (héritées) sur transmission autosomique dominant sur des gènes suppresseurs de tumeurs . Cela nécessite l'inactivation des deux allèles pour inactiver ce gène (mécanisme d'inactivation récessive)			 Cancers sporadiques Cancers héréditaires																																																		
		Tumeur de l'œil. Il existe sous 2 formes différentes : - Sporadiques (60%) : tumeur unique (un seul foyer au niveau de l'œil), unilatéral et rare d'apparition tardive (30 mois). Nécessité de 2 mutations consécutives touchant la même cellule (apparition tardive) - Héréditaire/familiale (40%) : tumeur bilatérale (ou multifocale) d'apparition précoce (14 mois). La première mutation préexiste dans chaque cellule de l'organisme mutation héritée → Seule la 2ème mutation est nécessaire Le gène suppresseur de tumeur RB1 est un gène de prédisposition de développement de cancer héréditaire			 Rétinoblastome sporadique Rétinoblastome héréditaire																																																		
Rétinoblastome																																																							
Cancers familiaux	Généralités	5-10 % des cas de cancer Transmission autosomique dominante : risque de la transmission = 50% Pénétrance forte mais incomplète : seulement la transmission d'une susceptibilité Caractéristiques des cancers héréditaires : - Incidence anormalement élevée de cancer du même type (ex : BRCA1/2 prédispose au cancer du sein et de l'ovaire) - Présence de tumeur multifocale ou bilatérale - Atypie du point de vue : de l'âge, du sexe, du site																																																					
	Proportion des cancers héréditaires	Rétinoblastome : 40%, cas avec le fort taux de transmission héréditaire. Cancer médullaire de la thyroïde : 30% Cancer du sein/ovaire et du colon : 5-10 % de formes héréditaires (+ cancer de la prostate, mélanome) Autres cancers : pas d'étiologie, d'agrégation familiale faible. (Cancer du poumon, cancer du foie, cancer du col de l'utérus)																																																					
	Altérations constitutionnelles des gènes de prédisposition aux cancers	<table><tr><th>Gènes suppresseurs</th><th>Oncogènes</th></tr><tr><td>Mutations ponctuelles Micro-délétions Modifications épigénétiques Réarrangements Insertions (virus, ALU, HERV...)</td><td>Mutations ponctuelles Amplifications géniques Modifications épigénétiques Réarrangements Insertions (virus, ALU, HERV...)</td></tr></table>		Gènes suppresseurs	Oncogènes	Mutations ponctuelles Micro-délétions Modifications épigénétiques Réarrangements Insertions (virus, ALU, HERV...)	Mutations ponctuelles Amplifications géniques Modifications épigénétiques Réarrangements Insertions (virus, ALU, HERV...)	<table><tr><th>Prédisposition</th><th>Fréq.</th><th>Sites tumoraux</th><th>Gènes</th><th>Protéines</th></tr><tr><td>Cancer sein/ovaire héréditaire</td><td>1/500</td><td>sein, ovaire</td><td>BRCA1, BRCA2</td><td>Réparation ADN</td></tr><tr><td>Syndrme de Lynch</td><td>1/500</td><td>côlon, endomètre...</td><td>MSH2, MLH1...</td><td>Réparation ADN</td></tr><tr><td>Neurofibromatose de type I</td><td>1/3 500</td><td>système nerveux</td><td>NF1</td><td>Inhibiteur des Ras</td></tr><tr><td>Polypose adénomateuse</td><td>1/10 000</td><td>côlon</td><td>APC</td><td>Contrôle de la β-caténine</td></tr><tr><td>Mélanome héréditaire</td><td>1/10 000</td><td>peau</td><td>P16, CDK4 *</td><td>Inhibiteur des CDKs</td></tr><tr><td>Syndrme de Li-Fraumeni</td><td>1/30 000</td><td>sites multiples</td><td>P53</td><td>Facteur de transcription</td></tr><tr><td>Rétinoblastome héréditaire</td><td>1/40 000</td><td>rétine, os</td><td>RB1</td><td>Facteur de transcription</td></tr><tr><td>Néoplasies endocrines multiples de type 2, MEN2</td><td>1/40 000</td><td>thyroïde, surrénales</td><td>RET *</td><td>Récepteur à activité tyrosine kinase</td></tr></table> * : RET et CDK4 sont des oncogènes, les autres gènes sont tous des gènes suppresseurs de tumeurs			Prédisposition	Fréq.	Sites tumoraux	Gènes	Protéines	Cancer sein/ovaire héréditaire	1/500	sein, ovaire	BRCA1, BRCA2	Réparation ADN	Syndrme de Lynch	1/500	côlon, endomètre...	MSH2, MLH1...	Réparation ADN	Neurofibromatose de type I	1/3 500	système nerveux	NF1	Inhibiteur des Ras	Polypose adénomateuse	1/10 000	côlon	APC	Contrôle de la β-caténine	Mélanome héréditaire	1/10 000	peau	P16, CDK4 *	Inhibiteur des CDKs	Syndrme de Li-Fraumeni	1/30 000	sites multiples	P53	Facteur de transcription	Rétinoblastome héréditaire	1/40 000	rétine, os	RB1	Facteur de transcription	Néoplasies endocrines multiples de type 2, MEN2	1/40 000	thyroïde, surrénales	RET *	Récepteur à activité tyrosine kinase
		Gènes suppresseurs	Oncogènes																																																				
Mutations ponctuelles Micro-délétions Modifications épigénétiques Réarrangements Insertions (virus, ALU, HERV...)	Mutations ponctuelles Amplifications géniques Modifications épigénétiques Réarrangements Insertions (virus, ALU, HERV...)																																																						
Prédisposition	Fréq.	Sites tumoraux	Gènes	Protéines																																																			
Cancer sein/ovaire héréditaire	1/500	sein, ovaire	BRCA1, BRCA2	Réparation ADN																																																			
Syndrme de Lynch	1/500	côlon, endomètre...	MSH2, MLH1...	Réparation ADN																																																			
Neurofibromatose de type I	1/3 500	système nerveux	NF1	Inhibiteur des Ras																																																			
Polypose adénomateuse	1/10 000	côlon	APC	Contrôle de la β-caténine																																																			
Mélanome héréditaire	1/10 000	peau	P16, CDK4 *	Inhibiteur des CDKs																																																			
Syndrme de Li-Fraumeni	1/30 000	sites multiples	P53	Facteur de transcription																																																			
Rétinoblastome héréditaire	1/40 000	rétine, os	RB1	Facteur de transcription																																																			
Néoplasies endocrines multiples de type 2, MEN2	1/40 000	thyroïde, surrénales	RET *	Récepteur à activité tyrosine kinase																																																			
Certains oncogènes peuvent être mutés et transmis même si les gènes suppresseurs restent ceux à l'origine de la plupart des formes familiales.		Tous les gènes sont impliqués dans la réparation d'ADN																																																					
Cancer du sein/ovaire héréditaire	Forme familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire	On définit une forme familiale par : - Présence d'au moins 3 cas de cancer du sein (et/ou de l'ovaire) chez des sujets d'une même branche parentale liée au premier degré. - Ou éventuellement 2 cas de cancer du sein, si l'un des deux est bilatéral ou a été diagnostiqué à un âge inférieur à 40 ans - 1 cas de cancer du sein chez un homme (II3) est également très évocateur																																																					
	Phénocopie	Phénocopie = Cas sporadique : sujet atteint de la maladie dans une forme familiale alors qu'il n'est pas porteur d'une mutation d'un gène de prédisposition Attention au choix du sujet pour l'analyse des facteurs de prédisposition.																																																					
	Hétérogénéité génétique	BRCA1 et 2 : gènes suppresseurs de cancers retrouvés dans 20% des formes familiales. → Mécanisme d'inactivation bi-allélique dans les cellules tumorales.																																																					
	Réparation des cassures double brin	Leur mutation n'influencera pas le phénotype des individus mais la mutation prédispose dans tous les cas car l'inactivation entraîne un arrêt de la réparation de l'ADN → Altération sur les oncogènes et les gènes suppresseurs BRCA1 joue un rôle dans le complexe de reconnaissance des cassures double-brin BRAC2 joue un rôle dans la réparation des cassures double-brin.																																																					
	Risque de cancer	La mutation sur BRCA1 entraîne une augmentation du risque de cancer : passe de 8% à 80% de risque pour une femme de 80 ans Environ 20% des femmes prédisposées n'auront pas de cancer du sein ou de l'ovaire. Homme de 80 ans : mutation de BRCA1 → Risque de cancer du sein passe de 0% à 5%.																																																					
	Spectre des mutations de BRCA1	Séquençage : test lourd pour les cas index (2 à 6 mois), mais rapide pour les apparentés. - Mutations tronquantes (non-sens, frameshift) : ne posent pas de problème - Mutations altérant les sites d'épissage : changent les AA du gène → prédisposition ou simple polymorphisme. Donc seulement quelques-uns prédisposent, le reste du temps ces mutations sont sans réponse - Variants faux-sens : (pathogène/classe 5 ?) - Délétions ou duplications d'un ou de plusieurs exons : avec les techniques de NGS, pas d'accroche des amorces de chaque côté des exons → test non concluant donc on utilise la CGH-array pour voir l'ensemble du génome.																																																					
	Consultation et test d'oncogénétique	Comprendre l'histoire familiale (Consultation d'oncogénétique) : - comprendre l'histoire familiale : la maladie est héréditaire (ou non) - évaluation du risque : constitution d'un arbre généalogique - préciser les limites d'un test d'oncogénétique - période de réflexion - prescription (ou non) d'un test d'oncogénétique Identification de la mutation génétique pour le cas index (Laboratoire) - cas index : personne la plus susceptible d'avoir une mutation (cancer) - identification du gène incriminé (hétérogénéité génétique) - complexe et long (2–6 mois) - signification limitée si le résultat est négatif		Proposer le test aux apparentés asymptomatiques (Consultation) Recherche de la mutation pour les apparentés (Laboratoire) - simple et rapide (4 semaines ; Sanger) - test fiable si le résultat est négatif (risque de ½) Prise en charge des femmes porteuses d'une mutation (Consultation) : - prise en charge psychologique suite à la connaissance d'un risque de cancer																																																			
		Prise en charge des femmes prédisposées	<table><tr><th>Risque mammaire</th><th>Risque ovarien</th></tr><tr><td>Surveillance précoce et rapprochée : suivi clinique biannuelle dès 20 ans, suivi radiologique annuelle dès 30 ans Chirurgie préventive : mastectomie bilatérale proposée > 30 ans (concertation et accompagnement pluridisciplinaires + temps de réflexion) Chimioprévention : tamoxifène ? → Risque de développement d'autres cancers</td><td>Echographie pelvienne : annuelle dès 35 ans Chirurgie préventive : ovariectomie bilatérale recommandée > 40 ans, après accomplissement du projet parental</td></tr></table>	Risque mammaire	Risque ovarien	Surveillance précoce et rapprochée : suivi clinique biannuelle dès 20 ans, suivi radiologique annuelle dès 30 ans Chirurgie préventive : mastectomie bilatérale proposée > 30 ans (concertation et accompagnement pluridisciplinaires + temps de réflexion) Chimioprévention : tamoxifène ? → Risque de développement d'autres cancers	Echographie pelvienne : annuelle dès 35 ans Chirurgie préventive : ovariectomie bilatérale recommandée > 40 ans, après accomplissement du projet parental																																																
	Risque mammaire	Risque ovarien																																																					
	Surveillance précoce et rapprochée : suivi clinique biannuelle dès 20 ans, suivi radiologique annuelle dès 30 ans Chirurgie préventive : mastectomie bilatérale proposée > 30 ans (concertation et accompagnement pluridisciplinaires + temps de réflexion) Chimioprévention : tamoxifène ? → Risque de développement d'autres cancers	Echographie pelvienne : annuelle dès 35 ans Chirurgie préventive : ovariectomie bilatérale recommandée > 40 ans, après accomplissement du projet parental																																																					
Thérapeutique ciblée	Tumeur du sein : déficience dans le système de réparation des cassures doubles brins. Une cellule normale subissant une cassure double brin va réparer en impliquant BRCA1 et PARP1 . Dans les cellules tumorales, le 1 ^{er} système est déficient, donc mise en place du 2 ^{ème} (PARP1) → survie de la tumeur. Stratégie : donner un médicament visant spécifiquement ces tumeurs et bloquer ce 2e système de réparation → inhibiteurs de PARP1 = Olaparib (Lynparza) → blocage du système de réparation de la cellule tumorale à apoptose. = Concept de « létalité synthétique »																																																						

Cancer du colon héréditaire		Gènes BRCA (GSC) : biomarqueurs de sensibilité aux inhibiteurs de PARP1	
	Hétérogénéité génétique	Hétérogénéité + complexe que le cancer du sein avec 10% de formes héréditaires et 90% de cas sporadiques. Formes héréditaires : - Syndrome de Lynch (9%) avec transmission autosomique dominante (AD) : MSH2, MLH1 → hétérogénéité clinique avec différents types de mutations sur les gènes impliqués dans la réparation des mésappariements - Polypose adénomateuse familiale = FAP, liée au gène APC avec transmission AD - Polypose adénomateuse familiale de phénotype atténué (entre 15 et 100 polypes) liée au gène MYH à transmission AR	
	Définition et caractéristiques du syndrome de Lynch	Critères d'Amsterdam (1999) : 1- au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome de Lynch (colon, endomètre, intestin grêle, et voies excrétrices urinaires), et histologiquement prouvés, 2- unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations, 3- un des cancers, au moins, révélé avant 50 ans Mutations germinales au niveau de plusieurs gènes : - MSH2 (35%), MLH1 (30%), MSH6 (5%), PMS2, PMS1, MLH3 (<1%) → Impliqués dans le système de réparation = Gènes MMR (DNA mismatch repair) → Gènes suppresseurs de cancers : mécanisme d'inactivation bi-allélique dans les cellules tumorales - Homologues humains des gènes impliqués dans les mécanismes de réparations des mésappariements de bases dans l'ADN chez la levure et les bactéries (gènes MutS, MutL...) 	
	Réparation des mésappariements	 Syndrome de Lynch (9%) MMR (A1) → Tissu Normal → M2 → MMR (A2) → My-1 → My → Tissu Cancéreux Altérations génétiques constitutionnelles (héritées) → Altérations génétiques somatiques (acquises) Tumeurs sporadiques du colon (15%) (+ cancers de l'endomètre, de l'estomac et du pancréas) Tissu Normal → M1 → M2 → MMR (A1) → MMR (A2) → Mx-1 → Mx → Tissu Cancéreux Altérations génétiques somatiques (acquises)	
	Phénotype MSI	= MicroSatellite Instability : - Altérations généralisées et multiples au niveau des microsatellites dans les cellules tumorales. L'ADN polymérase réplique difficilement les microsatellites donc hot spots d'erreurs. → Cibler oncogènes et gènes suppresseurs - « polyN codant » au niveau d'oncogènes et de gènes suppresseurs de cancer : BAX, TGFBR2, IGF2R, TCF4 Détection du phénotype MSI : utilisation d'amorces sur un microsatellite répété : - Si absence d'instabilité de ce genre dans la tumeur : 1 seule bande (N) - Si présence d'instabilité dans la tumeur : nombre +/- de séquences répétées. Chaque clone tumoral aura une instabilité de répétitions différente.  Exemple : TGFBR2 : dans les formes familiales, il y a d'abord inactivation du premier allèle dans MMR. Dans la tumeur colon, il y a inactivation du 2^{ème} allèle MMR et on se retrouve dans l'incapacité de réparer ce que duplique l'ADN polymérase sur les répétitions de 1 ou 2 allèles. TGFBR2 possède 10 adénines dans la région codante de l'exon 3. Si la personne a un statut MSI, il y a une délétion ou insertion d'une adénine, entraînant un décalage de lecture donc inactivant le gène suppresseur de tumeur. Risque cumulé de développer un cancer à 70 ans pour les patients porteurs d'une mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR : Homme : 70-80% ; Femme : 30-40% mais risque de développer un cancer de l'endomètre  Ex : TGFBR2 - (A)₁₀ dans la région codante (exon 3) - délétion ou insertion d'une Adénine WT: Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly ATG AAG GAA AAA AAA AAG CCT GGT Color des nucléotides	
Néoplasies endocrines multiples de type 2 (MEN2)	Prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR	Risque colorectal	Surveillance radiologique : endoscopie colorectale biannuelle dès l'âge de 30 ans Chirurgie préventive ? : la chirurgie prophylactique colorectale sur colon sain n'est pas recommandée
		Risque endométrial	Surveillance radiologique : échographie endovaginale biannuelle dès l'âge de 20 ans Chirurgie préventive : hystérectomie avec ovariectomie prophylactique peut être proposée après accomplissement du projet parental (concertation et accompagnement pluridisciplinaires + temps de réflexion)
	Généralités	RET : Oncogène codant un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase Différentes mutations héritées responsables de différents phénotypes : des cancers familiaux ou une maladie génétique Mutations responsables d'un gain de fonction : - carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) isolé (35%) : Prolifération de cellules parafolliculaires (cellules C). Diagnostic biologique par dosage de la calcitonine basale et stimulée par la pentagastrine - NEM2A (60%) : CMT + phéochromocytome + hyperparathyroïdie primaire - NEM2B (5%) : CMT + phéochromocytome + ganglioneuromatose Mutations responsables d'une perte de fonction : maladie de Hirschsprung (malformation digestive congénitale avec absence des ganglions intramuraux au niveau de l'intestin) MEN2 : meilleur exemple de l'intérêt des tests de prédispositions aux cancers car pénétrance complète et risque majeur de CMT (90%) dès l'enfance Test génétique simple : absence d'hétérogénéité génétique et faible diversité des mutations RET Chirurgie préventive - thyroïdectomie (entre 6 mois et 5 ans) associée à un traitement hormonal substitutif (avant l'apparition des signes cliniques et biologiques de la maladie) Corrélation génotype - phénotype 	
Néoplasies endocrines multiples de type 2 (MEN2)	Prise en charge des personnes prédisposées aux MEN2		

METHODES DIAGNOSTIQUES DES CANCERS						
Présentations cliniques	Dépistage – Diagnostic précoce	Un bon dépistage doit au bout du compte diminuer la mortalité : bénéfice direct pour l'individu dépisté Repérage de patients à haut risque de développer un cancer pour leur proposer un diagnostic clinique précoce ou un test diagnostique simple				
		Les moyens de dépistage +++	Examen	Cancer	Description	
			Hémocult	Colon (H et F)	Tous les 2 ans à partir de 50 ans. Recherche de sang dans les selles (saignements anaux ou du colon) par application de résine de gaïac sur selles → Coloration bleue dans 3% des cas due à l'activité peroxydasique de l'Hb → Nécessite identification de l'origine (coloscopie)	
			Frottis vaginal	Col de l'utérus (F)	Tous les 3 ans à partir de 25 ans. Prélèvement des cellules superficielles au niveau du col de l'utérus puis examen microscopique dans un laboratoire de cytologie. Si lésions pré-cancéreuses ou lésions cancéreuses → Nécessité de confirmation par biopsie	
			Mammographie bilatérale	Sein (F)	Tous les 2 ans à partir de 50 ans	
	Découverte fortuite	Découverte fortuite d'une tumeur lors d'un examen pour un autre motif - Consultation chez un dentiste : cancer lingual - Bilan sanguin : hyper protidémie, myélome multiple, hyperleucocytose, LMC		- Radiographie thoracique : métastase pulmonaire - Echographie abdominale : cancer du rein - Fracture du col du fémur : métastase osseuse d'un cancer du sein		
	Examen clinique	L'interrogatoire	Nature et date d'apparition des signes fonctionnels, durée évolutive, Traitements qui ont été entrepris et leurs résultats Antécédents personnels (cancer, médicaux et chirurgicaux, de comportements), Antécédents familiaux, à la recherche de facteurs héréditaires (agrégations dans la famille de cancers), Antécédents professionnels (poste de travail actuel et anciens)			
		Signes généraux	Il n'existe pas de symptomatologie clinique pathognomonique de l'existence d'un cancer mais certains signes : - Altération de l'état général : anorexie, asthénie, anémie, perte de poids importante (plus de 10% en 6 mois) - Fièvre persistante : non contrôlée par une antibiothérapie - Syndromes paranéoplasiques : - Troubles neurologiques : neuropathies sensitives et/ou motrices - Troubles endocriniens, sécrétions d'hormones par la tumeur : PTH-rp, HCGβ ou insuline-like - Troubles thrombotique : phlébites à répétition +++			
		Syndrome tumoral	Palpation directe d'une masse : dure, irrégulière, indolore... Signes d'extension locorégionale : ulcération ne cicatrisant pas, toux traînante inexpliquée, troubles du transit d'installation récente (diarrhée ou constipation), troubles de la déglutition, céphalées accompagnées de vomissements, douleur rebelle à tous traitements (stade tardif) Hémorragies (par envahissement des vaisseaux par la tumeur et par la fragilité des néo-vaisseaux nourrissant la tumeur) : hémoptysie, hématurie, métrorragie, rectorragie... Signes d'extension locorégionale : palpation d'une adénopathie dure dans le territoire de drainage			
	L'anatomo-pathologie +++	Objectifs de l'anatomo-pathologie	La clinique suggère un cancer. L'analyse anatomo-pathologique apporte la preuve définitive de l'existence d'une tumeur maligne Examen macroscopique évalue la taille de la lésion, son aspect, sa dureté, son caractère infiltrant... Examen microscopique recherche des critères de malignité : Cytologie (cellules isolées) et Histologie (tissu : cellules cancéreuses et environnement)			
Types de prélèvement		Examen cytologique		Examen histologique		
		- Cytologie exfoliative : frottis cervico-vaginal, grattage d'une lésion de la cavité buccale - Cytoponction (avec ou sans aspiration à l'aiguille) d'un nodule - Ponction de liquide : pleurésie, LCR, ascite...		- Pièce opératoire (tumoréctomie/mastectomie) - Biopsie-exérèse d'une lésion de faible volume - Ponction-biopsie à l'aiguille fine (fournissant une carotte tissulaire) - Produits de résection endoscopique (polype enlevé en coloscopie...)		
Analyse cytologique		Insuffisante pour le diagnostic de certitude d'une tumeur Modifications du cytoplasme : augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique Modifications du noyau : nombreuses cellules en mitose, noyau irrégulier, polylobé, volumineux, hyper-chromatique (aspect dense et sombre), anisocaryose (inégalité de taille d'un noyau à l'autre) ...				
Analyse histologique		Diagnostic de certitude d'une tumeur → Toutes les tumeurs sont définies par une prolifération cellulaire anormale, mais pas toutes cancéreuses				
		Tumeur bénigne		Tumeur maligne		
Analyse immuno-histochimique		Mise en évidence de certaines protéines (antigènes) détectables au sein des tumeurs (coupes de tissus) à l'aide d'anticorps mono- ou polyclonaux. Antigènes membranaires, cytoplasmiques, nucléaires ou des protéines de la matrice extra-cellulaire. Intérêt diagnostique : Classification précise de nombreuses tumeurs (Ag de différenciation cellulaire, agents infectieux...), Préciser la nature des tumeurs peu différenciées et Préciser l'origine primitive des métastases Intérêt pronostique : protéines impliquées dans la proliférations cellulaires, oncoprotéines... Intérêt thérapeutique : prédire la réponse à des traitements de plus en plus spécifiques				
Imagerie médicale	- Permet la détection des volumes tumoraux dans les organes profonds notamment abdominothoraciques ou cérébraux - Classer la tumeur (localisation, extension) : locale (tumeur enlevée), régionale (passé à côté d'une partie tumorale) et métastatique (étude des métastases) - Aide au diagnostic de certitude (prélèvements guidés) : aide pour les techniques biopsiques ou cytologiques (radiographie, scanner, échographie, IRM) - Evaluation de l'efficacité thérapeutique (diminution de la taille de la lésion) et Surveillance post-thérapeutique					
	Radiographie standard	Images obtenues à l'aide de rayons X (différence d'opacité des tissus)				
	Echographie	Images obtenues à l'aide d'ultrasons				
	Tomodensitométrie (ou scanner)	Image 3D des tissus à partir d'une analyse tomographique obtenue en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X				
	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Excitation de protons par un champs magnétique puissant. La rapidité de retour à la normale est différente dans l'eau et la graisse				
	Endoscopie	Permet de visualiser l'intérieur (tube digestif) des conduits et des cavités du corps. L'endoscope est composé d'un tube optique muni de caméras vidéo.				
	Scintigraphie	Administration, dans l'organisme, de traceurs radioactifs afin de produire une image médicale par la détection des rayonnements émis par ces isotopes après captation par les organes à examiner : Iode 131 pour la thyroïde (Imagerie métabolique)				
Tomographie par Emission de Positons	TEP (PET, PET Scan) permet de mesurer en 3D l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif glucose marqué au fluor 18 radioactif : ¹⁸ FDG (Imagerie métabolique)					

Biologie médicale	Les marqueurs tumoraux sériques	Marqueurs sériques. Ils peuvent être des peptides , des protéines , des glycoprotéines sécrétés ou libérés par les cellules tumorales Ils ne sont pas indiqués dans le dépistage systématique (excepté le PSA ?) et le diagnostic précoce → ils manquent de sensibilité : de nombreux cancers, même avancés, ne s'accompagnent d'aucune élévation de ces marqueurs → ils manquent de spécificité : peut être élevé dans le sérum de patients en raison de l'existence d'une pathologie non tumorale (Ex : tabagisme et ACE) Ils sont indiqués dans la réalisation du Bilan Initial (B.I.) au moment du diagnostic, le pronostic (un taux élevé est en faveur d'une atteinte à distance), l'évaluation de l' efficacité thérapeutique (si augmenté lors du B.I.) et la surveillance post-thérapeutique	
		Sensibilité et spécificité La sensibilité est définie par la proportion de malades porteurs d'une tumeur ayant le marqueur élevé La spécificité est définie par la proportion de bien portants qui ont une valeur normale du marqueur Un bon marqueur doit avoir une sensibilité et une spécificité élevées	
	ADN tumoral circulant ou « biopsie » liquide	Recherche de petits fragments d'ADN dans le sang : tumeur lyse les cellules → passent dans le sang → détection par PCR. Ces petits bouts d'ADN sont spécifiques car possèdent des mutations → Test hautement spécifique et sensible, non invasif et peut être fait régulièrement	
	Les marqueurs tumoraux tissulaires	Les altérations génétiques somatiques	Compréhension des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse. Biomarqueurs en cancérologie clinique : Aide au diagnostic , Pronostic de la maladie , Prédiction de la réponse à une chimiothérapie et Prédiction de la réponse à une thérapie ciblée → Biomarqueurs théranostiques (amplification ERBB2...) Identification de nouvelles cibles thérapeutiques
		Aide au diagnostic	Les sarcomes sont des tumeurs rares et variées de : existence d'une cinquantaine de types histologiques → Diagnostic difficile, posé sur des critères morphologiques et des études complémentaires en immunohistochimie Classification moléculaire : - Sarcomes avec translocation spécifique (n>30= : ex : sarcome d'Ewing – t(11;22)(q24;q12) – EWS-FLI1 - Sarcomes avec amplification des gènes MDM2 et CDK4 (12q14) - Sarcomes avec mutation activatrice du gène KIT (GIST) - Sarcomes avec mutation inactivatrice du gène SMARCB1/INI1 - Sarcomes avec profil génomique complexe en CGH-array
		Aide à l'appréciation du pronostic	Les neuroblastomes sont des tumeurs malignes du système nerveux qui s'observe chez l'enfant → Diagnostic < âge de 5 ans (90% des cas), Pronostic fonction de l'âge de l'enfant, de l'extension au bilan initial et de l'amplification du gène MYCN Amplification du gène MYCN : facteur de mauvais pronostic → Intensification thérapeutique
		Prédiction de la réponse à une chimiothérapie	Cancer du sein traité par chimiothérapie → Signature des niveaux de transcrits de 16 gènes cibles par RT-PCR (Oncotype DX®) But : intensification thérapeutique ou éviter les traitements inutiles (désescalade thérapeutique)
Classifications	Elles fournissent des informations importantes pour évaluer le pronostic et permettent également de guider l'action thérapeutique On distingue : Classification clinique (préopératoire TNM) et Classification histologique (postopératoire), pTNM		
	Classification clinique : le TNM	T : Taille de la tumeur primitive N : Envahissement ganglionnaire M : Existence ou non de métastases à distance pTNM : réalisation postchirurgicale par un anato-mo-pathologiste Exemple : Cancer du sein d'une taille macroscopique de 4 cm avec un ganglion axillaire mobile homolatéral envahi, sur les vingt prélevés, et sans métastase à distance (pT2N1M0)	
	Classification histologique : le grade	Détermination lors de l' examen anatomo-pathologique post-chirurgical → Critères histologiques tels que le degré de différenciation tumoral, l'activité mitotique, le degré d'atypies cytonucléaires et l'extension de la nécrose → Score pronostic différent pour chaque type de tumeur : Cancer de la prostate (score de Gleason), Cancer du sein (grade SBR)	
	Classification de l'état général du patient	Index OMS : 0 (pleine santé) à 5 (décès) Index de Karnofski : 0 (décès) à 100 (pleine santé)	
Traitement	En phase 1 : chirurgie seule ou radiothérapie ou les 2, mais préférence pour chirurgie seule. Plus le stade augmente, plus le traitement se fait par chimiothérapie. Incapacité à guérir les stades métastatiques même si la qualité de vie est améliorée		Le graphique illustre le taux de guérison en fonction du stade de cancer et du traitement. L'axe vertical représente le 'Taux de guérison' de 0 à 100%. L'axe horizontal représente les stades de cancer. Les courbes indiquent que le taux de guérison diminue à mesure que le stade augmente. Les traitements sont regroupés par stade : Chirurgie pour le stade I, Chirurgie et Radiothérapie pour le stade II, et Radiothérapie pour le stade III. La Chimiothérapie est associée au stade IV. Une ligne horizontale à 50% de guérison est marquée.
Conclusion	Le diagnostic de cancer repose sur l' analyse anatomo-pathologique (examen histologique) d'un prélèvement tumoral L'imagerie médicale et l'examen clinique aident au diagnostic mais aussi au bilan d'extension du cancer La biologie est peu utile au diagnostic. - Les marqueurs tumoraux sériques sont importants pour le suivi thérapeutique - Les marqueurs tumoraux tissulaires sont devenus indispensables pour prédire la réponse aux thérapeutiques ciblées .		

METHODES DIAGNOSTIQUES INNOVANTES				
Introduction	Etude des altérations génétiques	Compréhension des mécanismes moléculaires de l'oncogénèse Marqueurs en cancérologie clinique : Prédiposition aux cancers (mutations héritées), Dépistage du cancer, Aide au diagnostic, Pronostic de la maladie et Prédiction de la réponse à une thérapie (chimiothérapie, thérapie ciblée et aux immunomodulateurs) Identification de nouvelles cibles thérapeutiques		
	Analyse des altérations génétiques	Gène individuel (Diagnostic) ADN • FISH* • Southern blot • PCR quantitative • Séquençage (Sanger ou NGS) Génome global (Recherche translationnelle) ARN • CGH • CGH-array • Whole Exome (100 Mb) • Whole Genome (3 Gb) • OligoN microarray • MicroRNAome-array • Séquençage complet ARN → RNAseq Protéine • IHC* • Western blot • RIA, EIA • Antibody-Array? Analyses des altérations somatiques à l'échelle génomique   ADN → Génome (CGH-array, WES, WGS...) ARN → Transcriptome (microarray, RNAseq...) Protéine → Protéome (Antibody-array ?...) *: Mise en évidence de l'hétérogénéité cellulaire		
FISH	Technique biologique de molécule d'hybridation in situ : utilisation de sondes marquées par un marqueur fluorescent, permettant la mise en évidence de délétions, d'amplifications géniques et de translocations chromosomiques/réarrangements Lors d'une translocation, les deux sondes, normalement côte à côte, sont séparées par une partie du chromosomique.			
PCR et RT-PCR quantitative	Simple, fiable, standardisée, automatisée et informatisée, microméthode.			
	Nouvelles chimies : SYBR Green	Emet une fluorescence quand il est intégré à l'ADN double brin. Plus il y a une augmentation de fluorescence, plus il y avait d'ADN au départ. C'est un système intégré de haute reproductibilité pour la détection en temps réel des produits PCR. → PCR quantitative en temps réel Pour quantifier un échantillon par PCR en temps réel, on détermine le nombre de cycles à partir duquel le produit PCR est détectable. Pour 3 cycles de différence entre deux échantillons d'ADN, l'un a 2 ³ fois plus de copies que l'autre.		
	Avantages de la PCR quantitative en temps réel	Spécificité, dosages précis et reproductibles, procédures automatisées et standardisées, détection en tubes fermés, absence de procédures post-PCR, possibilité d'analyser > 4000 échantillons/jour, microméthode (petites tumeurs, ponctions...), large échelle de mesures (> 5 log10), système ouvert		
	Exemples d'applications en clinique	Cancer du sein : 20% des tumeurs du sein : Amplification du gène ERBB2 (PCR), Surexpression du transcrit ERBB2 (RT-PCR), ADN (FISH), Protéine (Immunohistochimie) Leucémie Myéloïde Chronique : Transcrit BCR-ABL (RT-PCR)		
CGH-array	Principe	Fabrication des puces CGH-arrays. Sondes : oligonucléotides (60 pb) : 250 000 sondes (10 ⁶). Résolution 10 kb (3 kb). Puces commerciales : Agilent®, Affymetrix®... Détection des duplications, délétions et translocations non équilibrées		
	Analyse : couleur de la sonde	- Rouge = Vert (jaune) : nombre de chromosomes égal, pas de variation du nombre de copies dans la tumeur - Rouge > Vert : Gène amplifié - Rouge < Vert : Délétion : Délétion homozygote : log(0) = -∞ ; Délétion hétérozygote : log(0,5) = -1		
	Intérêt	Cytogénétique → Génomique Résolution : 10 Mb → 1 Mb → 100 kb → 10 kb (→ 3 kb) : remaniements infracytogénétiques S'affranchir de la culture cellulaire Microméthode : 1µg d'ADN génomique Automatiser l'interprétation des résultats		
	Limites	Polymorphismes de grande taille	Si on prend l'ADN normal du patient et l'ADN tumoral somatique, on s'affranchit de tous les polymorphismes.	
		Anomalies de nombre	Polyploïdies, Trisomies, Monosomies...	
		Anomalies de structure	Délétions, microdélétions (> 10 kb) Duplications, amplifications d'ADN Translocations réciproques équilibrées : non vue en CGH-array → Technique de FISH Inversions équilibrées : Idem	
Anomalies fines	Mutations ponctuelles ? → Faire un PCR puis séquençage, NGS			
Transcriptome	Principe	Le transcriptome est l' ensemble des ARN messager d'un tissu cellulaire Le transcriptome est issu de l'expression d'une partie du génome Les gènes sont exprimés différemment : - Dans l'espace : propre à un type cellulaire, tissulaire, ou d'organe - Dans le temps : propre à un stade de développement - Pour un état donné : normal, en réponse à un stimulus particulier ou pathologique (Cancers) → Aide au pronostic		
	Exemple	Tumeurs du sein : 50 gènes connus → > 2000 gènes et voies de signalisation inconnues au final.		
	Aide au diagnostic	A posteriori, certaines tumeurs ont fait des métastases. Exploration des signatures des gènes montrant une présence de métastases (< 5 ans) → Prédiction de la réponse à une chimiothérapie		
Protéome	Les protéines sont les principes actifs doués de fonction dans la machinerie cellulaire. Un même gène peut coder plusieurs protéines Il n'y a pas forcément une corrélation entre le niveau d'expression d'un ARNm et de sa protéine Le degré d'activité des protéines est modulé et régulé par des modifications post-traductionnelles : - Clivage protéolytique (exemple : peptide signal) - Modifications biochimiques : formations de ponts disulfures, phosphorylation, glycosylation, acétylation...			
	WES et WGS	Différence entre « Exome » et « Génome complet »		WES (Whole Exome Sequencing)
ADN			60 Mb(2%)	3 Gb (100%)
Altérations			Mutations exons, Amplifications, Délétions	Mutations exons, Amplifications, Délétions, Mutations introns, promoteurs, intragéniques, Translocations
Polymorphismes			21 400	4-5 millions
WGS		Coût	500 € (100X)	3000 € (100X)
		Intérêt	Circos plot : génome nucléaire réparti pour voir les mutations Mutations, Translocations interchromosomiques, Translocations intrachromosomiques, Délétions et amplifications	
Essai SHIVA	Utilisation de la génomique comme outil de décision pour guider les patients porteurs d'un cancer métastatique vers divers thérapies ciblées (TC) sur les anomalies moléculaires tumorales identifiées : amplifications/délétions, mutations (60 gènes)			
Essai MAPPYACTS	Pédiatrie 2016			
France médecine génomique 2025	WES, WGS et RNAseq en routine clinique 18 000 génoms par an Cancers, maladies rares, maladies communes Implémentation en cours en 2018 Plateformes : - Plateforme SeqOIA : AP-HP, Institut Curie, Gustave Roussy, Institut Imagine - Plateforme AURAGEN : Lyon, Clermont-Ferrand, Grenoble, Saint-Etienne.			

CANCERS ET EPIDEMIOLOGIE

Introduction – Sujets d'intérêt

Indicateurs de santé	Rappels	Prévalence : cas totaux de cancers (nouveaux cas et cas déjà connus) Incidence : nouveaux cas de cancers Létalité : proportion de morts parmi les malades atteints de cancer Mortalité par cancer : décès imputable au cancer Survie : - Nette : survie observée si seule cause de décès possible est le cancer - Globale : proportion de patients survivants après date de diagnostic du cancer et ce, quelque ce soit la cause de décès Taux standardisé : pour comparaison dans le temps ou entre populations
	Remarques	Mortalité (taux de décès dans la population générale) résulte de l'incidence (occurrence des nouveaux cas) et de la létalité (taux de décès chez les malades) → Modifications de tendances de mortalité dues à des fluctuations de l'incidence et de la létalité : - Fluctuations de l'incidence liées aux facteurs de risque - Létalité reflète à la fois l'impact de la maladie et de sa prise en charge - Pratique diagnostiques et de dépistage impactent l'incidence et la létalité

Surveillance des cancers

Sources de données	International	Observatoire mondial du cancer de CIRC (IARC) : Globocan
	Europe	Portail des données ouvertes de l'UE : Eurostat → Accès aux données provenant des institutions et autres organes de l'UE
	France	Décès : certificat de décès via le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès CépiDC (papier ou électronique : CertDc) Créé en 1968, centre collaborateur OMS (CCOMS) sur les classifications internationales des maladies (CIM) en langue française avec 2 pôles d'activités distincts : - Pôle Production des données : production statistique des causes médicales de décès en France et alimente le SNDS - Pôle Services et expertise SNDS : offre de conseil et de support technicoscientifique et en management des données, service d'extraction et de mise à disposition données du SNDS, veille des développements méthodologiques Morbidité : données d'hospitalisations : programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Incidence et survie : données des registres de cancer du réseau FRANCIM (surveillance nationale des cancers)
		Registres
		Mise en place 1975 : 1ers registres : surveillance et recherche 1986 : Comité National des Registres (CNR) : politiques nationale de santé publique et de recherche 1991 : Réseau français des registres des cancers : FRANCIM
		Qualification Tous les 5 ans Critères : qualité, intérêt pour la santé publique et recherche, opportunité par rapport à la politique nationale Comité d'évaluation des registres (CER) mis en place pr SPF, Inserm, INCa suite à la suppression CNR
Réseau de surveillance	Epidémiologie nationale	Collecte continue et systématique . Analyse et interprétation des données de santé essentielles pour la planification, la mise en place et l'évaluation des pratiques en santé publique. Diffusion des données

Epidémiologie descriptive

Incidence et mortalité en 2018		Monde	Europe	France
	Incidence	Poumon Sein Côlon-rectum Prostate Estomac	Sein Côlon-rectum Poumon Prostate Vessie	Sein Prostate Poumon Côlon-rectum Vessie
	Mortalité	Poumon Côlon-rectum Estomac Foie Sein	Poumon Côlon-rectum Sein Pancréas Prostate	Poumon Côlon-rectum Sein Pancréas Prostate
	Description	Cause majeure de décès Incidence et mortalité la plus élevée en Asie et Europe (dépistage, vieillissement...)	2 ^{ème} cause de décès (1 ^{ère} : maladies cardiovasculaires)	1 ^{ère} cause de mortalité (+ prématurée) 1 ^{ère} cause de décès chez l'Homme 2 ^{ème} cause de décès chez la Femme
	Source	Globocan	Eurostat	CépiDC (mortalité) PMSI (morbidité) FRANCIM (incidence et survie)

Relations entre incidence et mortalité

Incidence	Mortalité	Commentaires
↑	↑	• Evolution du risque • Meilleure détection
↑	↑	• Progrès thérapeutiques limités • % cas diagnostiqués à un stade avancé stable
↑	↓	• ↑ Progrès thérapeutiques • ↓ % cas diagnostiqués à un stade avancé
↓	↓	• Diminution du risque

Variations	Facteurs	Conséquences
	Âge et sexe	Âge médian au diagnostic et au décès : - 68 et 73 ans chez l'Homme - 67 et 77 ans chez la Femme
	Géographiques	Gradient d'incidence Nord-ouest et Sud-est pour les Hommes ; Nord/Sud pour les femmes. Incidence de cancers plus fréquents (sein, prostate, colorectal) induit peu de contrastes → Contrastes dus aux facteurs de risque pour certains cancers : tabagisme, consommation de l'alcool
	Temporelles	Incidence : - Homme : augmente puis point d'inflexion puis diminue : le point d'inflexion disparaît si exclusion des cancers prostate - Femme : augmente : ralentissement de l'augmentation disparaît si exclusion des cancers du sein Mortalité : - Homme : Diminution au cours du temps - Femme : Diminution moins importante au cours du temps

Epidémiologie étiologique

Analyser les déterminants des problèmes de santé : recherche étiologique, vérification des hypothèses (distribution exposition/maladie, quantification de l'association)

Classification du CIRC	Agents classés par les monographies du Centre international de recherche sur le cancer → Classification selon « le poids de l'évidence » :
	- Groupe 1 : agent cancérigène pour l'Homme (n=120, ex : tabagisme, formaldéhyde, amiante, pollution extérieure) - Groupe 2A : agent probablement cancérigène pour l'Homme (n=82, ex : glyphosate, styrène) - Groupe 2B : agent peut-être cancérigène pour l'Homme (n=311, ex : acétaldéhyde, chlordécone) - Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'Homme (n=500, ex : bisphénol A, toluène, xylènes)

Facteurs de risque

Génétiques

Personnels : hormonaux, nombre d'enfants...

Modes de vie (**modifiables**) : alcool, tabac, alimentation...

Environnementaux : chlordécone...

Agents infectieux : Papillomavirus humain

40% des cancers peuvent être évités → Changements de comportements et des modes de vie

Génétique	Formes familiales de cancers fréquents : cancers du sein et/ou ovaire, cancers colorectal, cancer de la prostate, mélanome Formes familiales de cancers rares : rétinoblastome Maladies héréditaires à risque d'évolution cancéreuse : polyposse colique familiale, trisomie 21
Tabac	1 ^{er} cancérigène au monde. Cancérigène avéré pour l'homme (Groupe I) : poumon (risque x 10-15) et voies aériennes et digestives supérieures (VADS) Relation dose-effet : quantité, durée +++ Décalage dans le temps. Exposition à la fumée de tabac environnementale : groupe I
Alcool	Cancérigène avéré pour l'homme (Groupe I) : VADS (bouche, larynx, pharynx, œsophage), foie, côlon-rectum, sein Quantité d'alcool pur consommée +++ . Augmentation du risque de cancer différent selon localisations. Aucune dose identifiée sans risque Arrêt de consommation réduit le risque de cancers VADS : diminue après 10 ans, non différent des personnes n'ayant jamais bu après 20 ans. Interaction avec d'autres facteurs de risque : Tabac : synergie de l'alcool et du tabac pour cancers VADS → Cancer cavité buccale : risque x45 Polymorphisme génétique
Facteurs nutritionnels	Facteurs de risque augmentant risque de cancer et évitables (Anses, 2011) : Viandes rouges, viandes transformées (charcuteries) (Groupe 1, CIRC, 2015) → cancer colorectal Sel et aliments salés → cancer estomac Compléments alimentaires à base de β-carotène → cancer poumon Surpoids / obésité → cancer œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein après ménopause Facteurs pouvant contribuer diminution risque de cancer (Anses, 2011) : Consommation de fruits, de légumes → cancer bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac, poumon Allaitement → cancer du sein Activité physique → cancer du côlon
Agents infectieux	Dans le monde : 16% des cancers , surtout dans les pays en voie de développement +++ → Papillomavirus humain, Helicobacter pylori, virus à ARN (VIH), virus à ADN, virus d'Epstein-Barr
Médicaments	Chimiothérapie anticancéreuse : cancers chimio-induits ; Hormones sexuelles : Diéthylstilbestrol (Distilbène®) ; Traitements immunosuppresseurs
Expositions professionnelles	Amiante → cancer broncho-pulmonaire (Synergie tabac et amiante) Amines aromatiques → cancer de la vessie Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) → cancers de la peau, du poumon
Rayonnements	Rayons X et UV → Cancers épithéliaux ou mélanomes . Dépend de : longueur d'onde, temps d'exposition, âge, phénotype
Inégalités sociales	Cancers professionnels en Europe → facteurs professionnels : 4 % (Brugère et Naud, 2003) avec 8 % chez l'homme et 1 % chez femmes France (2005), taux annuels de mortalité précoce par cancer x10 chez les ouvriers par rapport aux cadres et professions intellectuelles

Hétérogénéité de survie entre différents cancers :

- Cancers de mauvais pronostic : pancréas (homme et femme)

- Cancers de bon pronostic : prostate (homme), thyroïde (femme)

Prévention

Prévention primaire	Actions visant à éviter l'apparition d'une « maladie » chez les sujets qui n'en ont encore jamais présenté de manifestation, voire la survenue de facteurs de risque Information, sensibilisation : campagnes nationales, code du travail Ex : Vaccination : Papillomavirus (cancer du col), Hépatite B (cancer du foie)
Prévention secondaire	Actions visant à limiter les conséquences néfastes de la maladie grâce à une intervention avant l'apparition des symptômes ou rapidement après Objectifs : ↓ morbidité et mortalité d'une affection déclarée et prévenir récurrences Ex : Dépistage ; Cancer du sein et du côlon : programme organisé
Prévention tertiaire	Actions visant à la réduction de la morbidité, du handicap et des complications évolutives Objectifs : limiter retentissement d'une maladie installée et d'améliorer la qualité de vie des personnes touchées Ex : Éducation thérapeutique

EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS : FOCUS SUR CERTAINS CANCERS EN FRANCE				
Augmentation du taux d'incidence des cancers chez les hommes et les femmes. Pour les cancers liés à la consommation d'alcool et de tabac, il y a une stabilisation du cancer du poumon et une diminution du cancer des voies aérodigestives supérieures chez l'Homme mais il y a une augmentation du cancer du poumon et des voies aérodigestives chez la Femme. L'évolution de l'incidence des hémopathies est semblable chez l'homme et chez la femme				
Cancer du poumon	1 ^{er} cancer en incidence et en mortalité dans le monde, Affection en constante progression depuis 20 ans Affection encore mortelle malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, Affection accessible à la prévention			
	France : 2018	1 ^{ère} cause de décès chez l'Homme, 2 ^{ème} cause de décès chez la Femme Âge médian au diagnostic : 67 ans Homme, 65 ans et Femme Âge médian au décès : 69 ans Homme, 68 ans Femme Au-delà de 40 ans, le taux d'incidence augmente rapidement. Le maximum est de 85-90 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes		
	Evolution	Incidence	Stabilisation du taux d'incidence (homme) sauf pour les jeunes où il y a une diminution Augmentation (femme) en France selon l'année, surtout pour les femmes de > 50 ans	
		Mortalité	Diminution de la mortalité chez l'homme : diminution nette pour les catégories plus jeunes Augmentation de la mortalité chez la femme : augmentation plus forte pour les catégories plus âgées	
	Survie	À 5 ans : 17 % (Homme : 16 %, Femme : 20 %) À 10 ans : 10 % (Homme : 9 %, Femme : 13 %)		
	Variations géographiques	Hétérogénéité spatiale. Superposition incidence/mortalité : pronostic péjoratif du cancer Incidence élevée : (Alpes Maritimes, Hérault, Corse, Meurthe-et-Moselle) Hommes : départements du nord Femmes : départements du sud Incidence faible : régions avec consommation tabac faible (Rhône-Alpes, Pays-de-Loire)		
	Facteurs de risque	Tabagisme +++ : 80-95 %. Nombre de cigarettes, durée tabagisme → Risque = f(dose x durée). Teneur en goudrons. Inhalation fumée. Type tabac. Cigarette sans filtre. Début tabagisme Fumée de tabac environnementale Amiante, Radon, Pollution atmosphérique		
	Prévention	Prévention primaire : Jeunes → futurs fumeurs Prévention secondaire et tertiaire : fumeurs actuels → sevrage		
		Stratégies	Prévenir l'initiation : réduire accessibilité au tabac → Economique, Population sensible : mineurs. Sociale (« dénormalisation »), Promouvoir l'arrêt chez tous (conseil du médecin, messages sanitaires), Supprimer inégalités/tabac	
		En France	Avis défavorable de la HAS : Maladie difficilement détectable à un stade précoce à cause rapidité d'évolution Examen de dépistage disponible non adapté Possibilités de traitement restreintes, même à un stade précoce maladie Personnes pouvant bénéficier du dépistage non précisément identifiables Réduction mortalité grâce au dépistage non établie dans contexte français Risques et inconvénients associés au dépistage pour bénéfices très incertains	
Cancer du sein	1 ^{er} cancer féminin. Incidence élevée dans les pays développés (France, Europe du Nord et de l'ouest +++). Principale cause de mortalité par cancer. Majoritairement des adénocarcinomes Développement in situ, puis invasif, puis métastaté. Découvert dans 90 % cas lors d'un dépistage organisé ou individuel			
	France : 2018	Âge médian au diagnostic et au décès : 63 et 74 ans Augmentation du taux d'incidence chez les > 30 ans		
	Evolution	Incidence	Ralentissement de l'augmentation du taux d'incidence : diminution de traitement hormonal chez les femmes âgées à partir de 2004.	
		Mortalité	Diminution de la mortalité	
	Variations géographiques	Homogénéité spatiale :Incidence (Paris, seul département en sur-incidence) (+ de dépistage) Hétérogénéité spatiale Sur-mortalité : départements Hauts-de-France, Ardennes, Marne, Seine-Maritime, Yonne Sous-mortalité : Bretagne et départements du sud		
	Survie	Survie à 5 ans : 87 % ; Survie à 10 ans : 76 % → Cancer de bon pronostic Survie variable selon : Âge (chiffres pour diagnostic entre 2005-2015) : 15-44 ans : 90 %, 45-74 ans : 92-93 %, >75 ans : 76 % Stade : Métastases : 26 % Années : 1989-1993 : 80 % Augmentation de la survie : progrès thérapeutiques (2000) ; % des cancers découverts à un stade précoce en lien avec le développement des pratiques de dépistage		
	Facteurs de risque	Âge (80 % cancers >50 ans), Sexe, Prédisposition génétique (5-10 % cancers du sein : altération des gènes BRCA1 et BRCA2), Antécédent personnel de cancer du sein, d'irradiation thoracique médicale à haute dose Hormonaux et reproductifs (puberté précoce, ménopause tardive, âge élevé au 1er enfant, faible nombre d'enfants, absence d'allaitement, prise de traitement hormonal) Consommation d'alcool, Activité physique réduite, Obésité après ménopause, Tabagisme Immigration : changement d'incidence → 37% des cancers du sein liés à des facteurs de risque modifiables		
	Dépistage individuel et organisé	Organisation	→ Égal accès au dépistage sur l'ensemble du territoire, prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie sans avance de frais et faire bénéficier chaque femme âgée de 50 à 74 ans de la même garantie de qualité et de prise en charge	
		Population	Femmes éligibles : 50-74 ans asymptomatiques, sans facteur de risque de cancer du sein	
		Etapes de la procédure	Tous les 2 ans : mammographie analogique ou numérique, double lecture des clichés jugés normaux ou bénins + examen clinique	
Evaluation du programme		Taux de participation : 48,6% en 2019) → Taux de participation insuffisant Hétérogénéité spatiale : offre de soins, organisationnel		
Cancer de la prostate	1 ^{er} cancer masculin : 25% de cas incidents. Diminution de l'incidence et mortalité depuis 2005 Survvenue >65 ans : 66 % des cas ; Taux de survie à 5 ans : >90 % Dépistage : dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) → Principal facteur de variation de l'incidence			
	France : 2015	Âge médian au diagnostic et au décès : 68 et 83 ans (maximum d'incidence à 70 ans puis diminution)		
		Incidence	Diminution de -3,5% de 2010 à 2015 Augmentation de l'incidence : hommes âgés de 50 ans	
		Mortalité	Diminution de la mortalité	
	Variations géographiques	Hétérogénéité spatiale Incidence faible : départements du sud Mortalité élevée : Nord-ouest, Centre → Évolutions différentes de la pratique de prescription du PSA		
	Facteurs de risques	Facteurs intrinsèques	Âge ++, Antécédents familiaux - Forme familiale : ≥2 cas chez apparentés du 1er degré (père, frère) ou du 2nd degré → 20 % cancers de la prostate - Forme héréditaire : ≥3 cas chez apparentés du 1er degré ou du 2nd degré ou 2 membres de la famille diagnostiqués <55 ans → 5 % cancers de la prostate Origine ethnique : Africain (afro-antillaise) > caucasien > asiatique	
		Facteurs extrinsèques	Perturbateurs endocriniens : pesticides, chlordécone	
	Survie	À 5 ans : >90 % À 10 ans : 80 %		
	Dépistage	Uniquement prévention secondaire . Dépistage non recommandé par les autorités de santé Examens : Toucher rectal (détection que des tumeurs palpables) ou Dosage de la Prostate Specific Antigen (PSA) Communication : livret d'information		

Cancer du côlon-rectum	Incidence élevée dans les pays développés, Incidence et mortalité diminuent régulièrement Taux de survie à 5 ans : 63 % (90 % si détecté à un stade précoce). Majoritairement >50 ans (5 % avant) Inégale répartition géographique → impact de l'environnement et des modes de vie (alimentation)																											
	France : 2018	2 ^{ème} cause de décès chez l'homme, 3 ^{ème} cause chez la femme Âge médian au diagnostic et au décès : 71 et 77 ans chez l'homme, 73 et 81 ans chez la femme Augmentation du taux d'incidence au de-là de 40 ans																										
		Incidence	Diminution de l'incidence chez l'homme Pas d'évolution de l'incidence chez la femme																									
		Mortalité	Diminution chez l'homme et la femme																									
	Variations géographiques	Homogénéité spatiale : Incidence femmes > hommes Hétérogénéité spatiale : Surmortalité Hommes : Pas-de-Calais, Nord, Ardennes, Centre Femmes : Aisne, Pas-de-Calais, Nord																										
	Survie	À 5 ans : 63 % (63 % chez l'homme, 64 % chez la femme) À 10 ans : 52 % (50 % chez l'homme, 54 % chez la femme) Survie variable : Stade précoce – in situ : 90 %, Métastases : 13 %																										
	Facteurs de risques	Facteurs individuels	Antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ex : maladie de Crohn) Âge >50 ans																									
Mode de vie occidental		Alimentation (consommation viandes rouges ou viandes transformées, faible consommation de fibres alimentaires, de vitamines anti-oxydantes), Consommation alcool, Tabagisme, Sédentarité, Obésité																										
Prévention	Primaire	Action sur les facteurs de risque alimentaires																										
	Secondaire : Dépistage	Organisation du dépistage organisé : généralisé en 2009 → Invitation par courrier tous les 2 ans Population cible : Femmes et hommes de 50 à 74 ans sans histoire familiale ni antécédents personnels de cancer colorectal ou d'adénome et ne présentant pas de symptôme évocateur Déroulement : Test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles pour toutes les personnes éligibles Coloscopie pour les personnes ayant un résultat positif Taux de participation : 30 % entre 2013-2014, Femmes : 32 %, Hommes : 28 % → Augmente avec l'âge																										
Mélanome cutané	Incidence élevée dans les pays développés et notamment en Europe																											
	France : 2018	Âge médian au diagnostic et au décès : 66 et 71 ans chez l'homme, 60 et 73 ans chez la femme Augmentation de l'incidence en fonction de l'âge au cours du temps chez l'homme et la femme																										
	Evolution	Incidence	Augmentation de l'incidence																									
		Mortalité	2010-2018 : diminution de la mortalité chez la femme																									
	Variations géographiques	Hétérogénéité spatiale : Incidence élevée Alsace, Loire-Atlantique, Isère Mortalité : élevée (>10 % moyenne nationale) : Nord-ouest																										
	Facteurs de risque	Exposition aux rayonnements ultra-violets Facteurs génétiques : phénotype clair, phénotype naevique, maladies prédisposantes, mélanomes héréditaires Immunosuppression infectieuse ou thérapeutique																										
Cancers pédiatriques	Prévention	Communication																										
	2 550 nouveaux cas (1/440 atteint <15 ans, ½ avant 5 ans)																											
	Survie	Actuellement >80 % tous cancers confondus : - Enfants : À 1 an : 92 % ; À 5 ans : 82 % - Adolescents : À 1 an : 94,5 % ; À 5 ans : 81,8 %																										
	Cancers plus fréquents	- Enfant (<15 ans) Leucémies : 29 % (dont 80 % leucémies lymphoblastiques) Tumeurs du SNC : 25 % Lymphomes : 10 % Homme : lymphomes (de Burkitt), médulloblastomes, sarcomes des tissus mous, tumeurs osseuses Femme : tumeurs germinales, tumeurs épithéliales - Adolescent : Lymphomes : 27 % (dont 75 % Hodgkin) Tumeurs du SNC : 17 % Leucémies : 14 % (dont 63 % leucémies aiguës lymphoblastiques)																										
	Facteurs de risques	Prédisposition génétique : ~10 % Facteurs environnementaux																										
Conclusion																												
	<table><tr><th></th><th>Incidence</th><th>Mortalité</th><th>Dépistage</th><th>Facteurs de risque</th></tr><tr><td>Poumon</td><td>Hommes : ↓ Femmes : ↑</td><td>Hommes : ↓ Femmes : ↑</td><td>Non</td><td>Tabac +++</td></tr><tr><td>Sein</td><td>Femmes : ↑</td><td>Femmes : ↓</td><td>Oui, organisé</td><td>Faiblement explicatifs</td></tr><tr><td>Prostate</td><td>Hommes : ↓</td><td>Hommes : ↓</td><td>Non recommandé Individuel : biomarqueur</td><td>Faiblement explicatifs ou non modifiables</td></tr><tr><td>Côlon-rectum</td><td>Hommes : ↓ Femmes : ↓</td><td>Hommes : ↓ Femmes : ↓</td><td>Oui, organisé</td><td>Mode de vie occidentale</td></tr></table>				Incidence	Mortalité	Dépistage	Facteurs de risque	Poumon	Hommes : ↓ Femmes : ↑	Hommes : ↓ Femmes : ↑	Non	Tabac +++	Sein	Femmes : ↑	Femmes : ↓	Oui, organisé	Faiblement explicatifs	Prostate	Hommes : ↓	Hommes : ↓	Non recommandé Individuel : biomarqueur	Faiblement explicatifs ou non modifiables	Côlon-rectum	Hommes : ↓ Femmes : ↓	Hommes : ↓ Femmes : ↓	Oui, organisé	Mode de vie occidentale
		Incidence	Mortalité	Dépistage	Facteurs de risque																							
	Poumon	Hommes : ↓ Femmes : ↑	Hommes : ↓ Femmes : ↑	Non	Tabac +++																							
	Sein	Femmes : ↑	Femmes : ↓	Oui, organisé	Faiblement explicatifs																							
	Prostate	Hommes : ↓	Hommes : ↓	Non recommandé Individuel : biomarqueur	Faiblement explicatifs ou non modifiables																							
	Côlon-rectum	Hommes : ↓ Femmes : ↓	Hommes : ↓ Femmes : ↓	Oui, organisé	Mode de vie occidentale																							
	Consommation tabagique Dépistage Dépistage Amélioration traitement et dépistage																											
	UNIVERSITÉ DE PARIS – FACULTÉ DE SANTÉ – PHARMACIE																											
	88																											
Conclusion																												

MEDICAMENTS ANTITUMORAUX : ANTINEOPLASIQUES CYTOTOXIQUES DE SYNTHÈSE

AGENTS ALKYLANTS

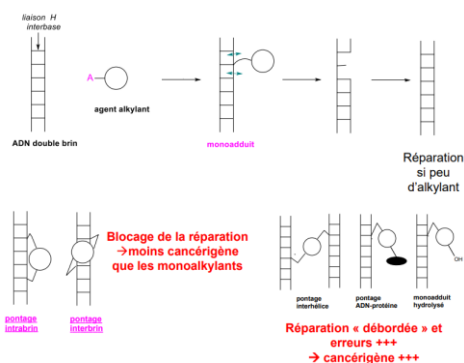
Molécule avec un groupement partant qui va alkylé un hétéroatome → Alkylation de l'ADN double brin → toutes les bases peuvent être alkylées mais surtout guanine +++.

S'il arrive par le grand sillon : cible N7 +++ et O6

S'il arrive par le petit sillon : cible NH₂ en 2.

Les agents alkylants sont bis-alkylants, non spécifiques donc possèdent de nombreux effets indésirables (0 à 4 par OMS), touchant les cellules à développement rapide → Toxicité hématologique (moelle), digestive, hépatique, rénale, cheveux, autres (neurologique, auditive, allergie, cystite)

Alkylant	Principal site d'alkylation	Type d'alkylation
Moutardes à l'azote	N ₂ guanine	Bis interbrin
Oxazophosphines	N ₂ guanine	Bis interbrin
Nitro-urées :	O ₆ guanine	Bis interbrin
Lamustine et carmustine		Mono
Streptozocine		
Complexes du platine	N ₇ guanine	Bis intrabrin
Mitomycine C	NH ₂ guanine	Bis interbrin



Moutarde à l'azote

Motif commun : N-CH₂-CH₂-Cl.

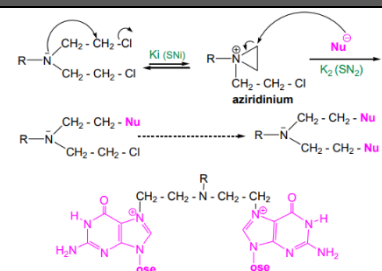
C delta + → Ils pourront être attaqués par les nucléophiles.

Cl : substitution nucléophile sur les C, formation d'alcènes

N : amine base faible. Formation d'aziridinium très réactif → ouverture du cycle à 3 par attaque nucléophile

Augmentation de la réactivité vis-à-vis des nucléophiles par l'intermédiaire de l'aziridinium. Attaque du nucléophile.

Dans l'ADN, à partir des 2 N, ils pourront réagir et faire une bis-alkylation interbrin.



Chlorméthine (Valchlor®, Ledaga®)	1 ^{er} cytotoxique utilisé pour les lymphomes Voie IV 2016 : gel pour application locale uniquement (ATU) Demi-vie courte, effets indésirables +++, action rapide par IV car réactivité de l'aziridinium R = méthyle → substitution nucléophile interne donc il faut changer par un groupement avec effet attracteur → Diminution de la vitesse de réaction → Augmentation de la durée d'action	
Chlorambucil (Chloraminophène®)	VO, indiqué dans les tumeurs hématologiques	
Melphalan (Alkérane®)	Utilise le transporteur des acides aminés par analogie de structure (phénylalanine), les cellules tumorales sont avides d'acides aminés Indication : tumeurs solides	
Bendamustine (Levact®)	Cytotoxique, demi-vie plus longue Indication : tumeurs hématologiques	

Prodrogues de moutarde à l'azote : Oxazophosphines

Molécules : Cyclophosphamide +++	Molécule dérivée de l'hypéride. Introduction d'un hétérocycle Cyclophosphamide : Endoxan® Acide phosphorique amidifié oxazophosphine Phosphore chiral, racémique utilisé Prodrogue d'une bis-alkylation interbrin en N7. Actif par parentérales, soumis à prescription hospitalière	Ifosfamide : Holoxan® Soumis à prescription hospitalière
---	---	--

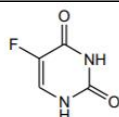
Synthèse	1. Amine réagit sur le chlorure d'acide. 2. Reste 2 Cl 3. Alcool attaque, éjection du Cl et attaque de NH ₂ et éjection du Cl Oxychlorure de phosphore Bis (2-chloroéthyl)amine 3-Aminopropanol Cyclophosphamide (oxazophosphine (oxaphosphorine))
Contrôle	Caractéristiques : poudre blanche, soluble dans l'eau et l'alcool Identification : pF, IR, CCM, + AgNO ₃ : précipité blanc à chaud (pas à froid) = Cl Essai : pH (acide dû au NH porté par P), solution limpide Substances apparentées : recherche par CCM + essai limite chlorures, phosphates, métaux lourds, eau (6-7%, stabilité relative) Dosage : hydrolyse basique (NaOH 0,1%) dans l'éthylène glycol et dosage des ions chlorures par la méthode de Charpentier-Volhardt : 1. Précipitation au AgNO ₃ 2. Dosage en retour de l'excès de AgNO ₃ par le thiocyanate d'ammonium
Mécanisme d'action	Inactif tant que le cycle est maintenu → Nécessité d'activation métabolique
Métabolisme	1. Hydroxylation par CYP450 dans le foie sur le Cα du N, non stéréo-sélective → 4-hydroxy CP (franchit bien la membrane) 2. Rétro-amination et ouverture du cycle par rupture de C-N, départ du proton avec formation de C=O → Aldophosphamide En dehors de la carboxyphosphamide, les cycles restent inactifs

	3. Activation finale : Bêta-élimination (molécule peu stable, H mobile) qui donne l'acroléine (toxique) et la moutarde phosphamide cytotoxique. → Acroléine : très réactif, réaction Michael, irritant et toxique dans la vessie (cystite hémorragique) 4. Formation d'aziridinium cytotoxique bis-alkylant à partir de la moutarde phosphamide (pas d'aziridinium à partir du CP car N trop encombré) Les inducteurs des cytochromes p450 augmentent la cytotoxicité du cyclophosphamide Voie verte : +++ cellules normales : détoxification 4-hydroxy CP : - Soit oxydation du OH en 4 → 4-céto CP - Soit réaction de substitution nucléophile par le thiol du OH en 4 → sulfido CP - Soit déshydratation → fonction qui ressemble à une imine → iminoCP → Réhydratation donnant l'aldophosphamide Aldophosphamide : Possibilité de défaire l'aldéhyde par oxydation (aldéhyde oxydase) pour en faire un acide carboxylique → Carboxyphosphamide → Tous les cas, conservation du cycle donc inactivité, élimination dans les urines Bilan : Acroléine : Elimination urinaires (cystites hémorragiques) Moutarde phosphamide cytotoxique : détoxifié par le GSH donc surexpression de GSH et/ou GSH transférase = mécanisme de défense Acroléine : accepteur de Mickaël → Grande réactivité avec les nucléophiles, toxique +++ → Détoxification par le MESNA (mercaptoéthanesulfonate de sodium, Uromitexan® 1 ou 5g IV) <i>Plus une molécule est polaire, plus elle s'éliminera par voie rénale. Si on met l'acroléine et les MESNA ensemble, le HS va neutraliser l'acroléine</i>	
Utilisation, effets secondaires	Cyclophosphamide (Endoxan®), comprimé ou injectable (poudre pour usage parentéral) Indications : Nombreuses tumeurs solides (ovaire, sein, bronchiques à petites cellules), lymphomes, leucémies lymphocytaires aiguës et chroniques. Conditionnement avant greffe de moelle (+ busulfan) Passe la BHE : tumeurs cérébrales (neuroblastomes) Attention : à faible dose = immunosuppresseur (cp) : maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde Toxicité : alopecie, hématologique +++, digestive (nausées, vomissements). Cystite hémorragique de grade 3-4 due à acroléine dans les urines (association au MESNA – uromitexan® 15min avant pendant 8-12h après la chimiothérapie), valable pour cyclophosphamide et ifosfamide Possibilité de chocs anaphylactique Tumeur secondaire possible : tractus urinaire, leucémies	
Complexes du platine		
Cis-platine	Cis-platine = cis-diamminedichloroplatine Capacité à faire des complexes. Pt complexé par 2 chlorures et 2 ammoniac dans un plan carré. Nomenclature : II = charge ; diammine avec 2 m = N qui complexe avec un métal (distinction avec amine). Cis = les molécules sont du même côté. C'est le chef de file. Attention, ne pas confondre P = Phosphore, Pt = Platine. Synthèse : → Echange possible des Cl du Pt Le complexe est 2 fois négatif, donc 2 charges négatives qui sont contrebalancées par 2 protons. Dans certaines conditions, on peut échanger les ligands d'un complexe métallique. Réactivité : Rien qu'avec l'eau, il y a des échanges d'ions et les réactions sont équilibrées. Le sens des réactions dépend de la concentration en Cl. Dans le plasma et au niveau intracellulaire, les concentrations de chlorures sont différentes. La réactivité dépend du milieu.	
Relation structure-activité	2 groupements labiles en cis : permet de pouvoir être échangé par des N pour pouvoir complexer l'ADN 2 ligands aminés Complexe plan-carré	
Mécanisme d'action	Torsion anormale de l'ADN : inhibition de l'ARN et de l'ADN polymérases Complexe du platine = bis-alkylants de l'ADN avec alkylation principale sur N7 de la guanine à bis-alkylation intrabrin. 1. Doublet du N7 attaque le Pt du monoaquocomplexe → élimination H2O → monoalkylation → mono-adduit avec grande demi-vie (>24h) 2. Addition d'un H2O → monoaq. (cplx +) → le doublet du N7 de la guanine contigüe réagit avec le Pt → bis-alkylation 3. Déformation de l'ADN → empêche l'approche des enzymes de réparation et de devt de l'ADN Longue 1/2 vie car encombrement stérique → rend la réaction assez lente → tps d'action lente. Retenir qu'il y a un ligand azoté et un composé non échangeable (qui ressemble à des amines). Tout ce qui est aminé n'est pas échangeable. Les acides carboxyliques peuvent être échangés.	
Dérivés	Carboplatine : soumis à prescription hospitalière Oxaliplatine (Eloxatine®) : soumis à prescription hospitalière Rose : échangeable Vert : non échangeable	
Conséquences de la réactivité sur l'utilisation	Incompatibilités	Commentaires
	Les solutions de cisplatine ne sont stables qu'en présence de fortes [Cl]	Les dilutions de cisplatine sont effectuées avec du NaCl 0,9%
	La lumière accélère la décomposition des complexes de platine	Protéger de la lumière si il doit être gardé pendant une longue période
	Tous les complexes de platine sont instables en milieu alcalin → hydroxo-complexes (OH) L'aluminium réduit les cations des métaux lourds au degré de valence zéro	Attention aux mélanges contenant du NaHCO3 Le matériel de perfusion doit être dépourvu d'aluminium
Indications	CisPt et carboPt : testicule, ovaire, ORL, vessie CarboPt : poumon OxaliPt : digestif	
Effets secondaires	Emétisant +++ (surtout cisPt), Neurotoxique +++ (oxaliPt) (paresthésies), Toxicité auditive (CisPt) Toxicité rénale (nécrose tubulaire) : pour éviter que le cisPt reste trop longtemps dans les reins, on fait une hyperhydratation pour la diurèse. - CisPt → hyperhydratation (diurèse > 100mL/h) et supplémentation hydroélectrolytique. Donc interaction avec d'autres médicaments néphrotoxiques - Moindre avec carboPt, - Absente pour oxaliPt.	

ANTIPYRIMIDIQUES

Dérivé de l'uracile : 5-Fluorouracile

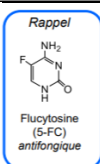
Généralités



Fluoro-uracile (5-FU)

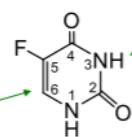
Fluorouracile Teva® etc..., iv
réservé à l'usage hospitalier
Efudix®, vl

5-fluoropyrimidine-2,4-dione
5-fluoro-uracile



Flucytosine
(5-FC)
antifongique

UV



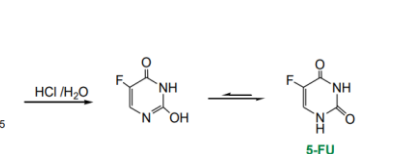
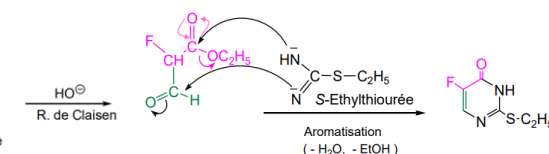
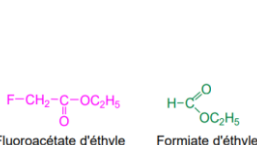
acide faible
pKa = 7,3

Dosage : acide faible monovalent
Bu₄N⁺ HO⁻ / DMF

Présente un fluor en 5 sur le noyau pyrimidine.

Effet inducteur attracteur de part et d'autre de NH par C=O. Le proton est plus acide que l'autre NH

Synthèse



Contrôle

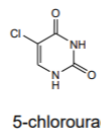
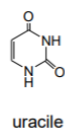
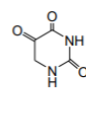
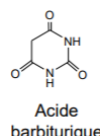
Poudre cristalline blanche, faiblement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol

Acide faible, pKa = 7,3

Identification : IR par rapport à spectre de référence

Dosage : solution dans DMF, dosage par hydroxyde de tetrabutyl ammonium (HO-Bu₄N⁺)

Impuretés :



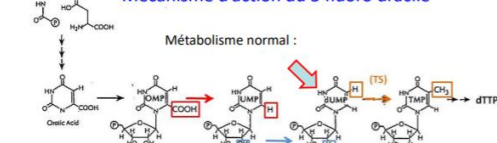
Acide
barbiturique

uracile

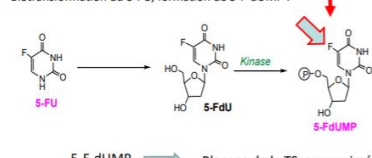
5-chlorouracil

Mécanisme d'action du 5-fluorouracile

Mécanisme d'action du 5 fluoro uracile



Biotransformation du 5-FU, formation de 5-F-dUMP :



5-F-dUMP → Blocage de la TS, surexprimée dans les cellules tumorales

Le F se substitue à l'H en orange.

Mécanisme d'action sur la thymidylate synthase

TS réagit par un thiol qui va s'additionner sur la double liaison de la pyrimidinedione du d-UMP (addition facilitée par la conjugaison avec le C=O) → fixation du cplx sur le C de l'acide → ouverture du cycle à 5 : adduit avec l'enzyme et les 2 substrats de l'enzyme → départ du proton à rupture N-C avec régénération de l'acide dihydrofolique et de la TS.

Mécanisme d'inhibition de la TS par le 5-FU : le F du 5-F-dUMP ne gêne pas les réactions → ensuite départ du proton avec régénération de l'acide dihydrofolique mais la TS reste fixée (C-F + stable que C-H : pas de formation de F⁺ → fixation irréversible de TS sur le 5-F-dUMP (affinité supérieure à celle du dUMP)

Autres actions :

Le 5-F-dUMP peut être, après transformation en 5-F-dUTP, incorporé à l'ADN

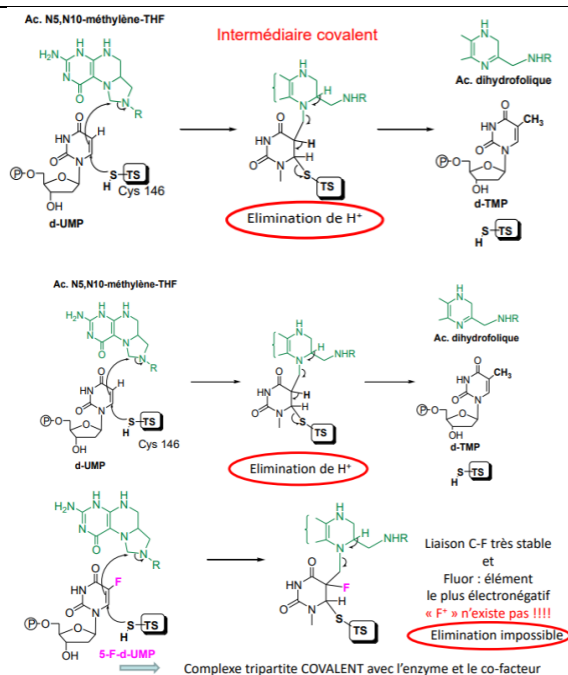
Le 5 FU donne du 5 F-UMP, qui peut être transformé en 5-F-UDP puis 5-F-UTP qui s'incorpore dans l'ARN

→ Acides nucléiques non fonctionnels

Conséquences sur la résistance au 5-fluorouracile

5-FU : après métabolisation, stricte compétition avec le ligand naturel, le fluor n'intervient que pour empêcher une réactivité. → Non reconnaissance du substrat naturel et du 5-F-dUMP

→ Résistance au 5-FU = forte surexpression de la thymidylate synthase



Non reconnaissance du substrat naturel (dUMP) et du 5 F-dUMP (molécules quasi identiques)

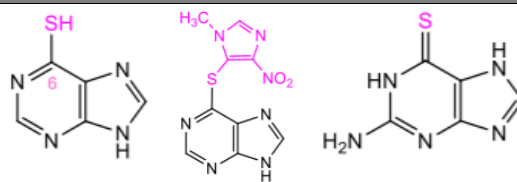
ANTIPURIQUES

Analogues de bases puriques

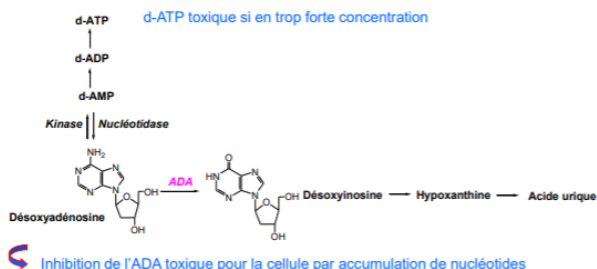
Mercaptopurine : analogue d'hypoxanthine (Purinéthol®, Xaluprine®), soumis à prescription hospitalière

Azathioprine (Imurel®, Azathioprine Mylan, Imuran®) : prodrogue de la 6-mercaptopurine, réservée à l'usage hospitalier. Autre indication : immunodépresseur

Thioguanine (Lanvis®) : analogue de guanine, soumis à prescription hospitalière



Analogues de nucléosides puriques



Inhibition de l'ADA toxique pour la cellule par accumulation de nucléotides

Dans les lymphocytes : rapport kinase /nucléotidase élevé

Inhibition de l'ADA encore plus toxique

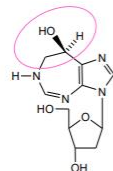
Stratégies pour avoir un médicament lymphotoxique (traitement des leucémies lymphoïdes) :

inhibiteur de l'ADA

substrat de l'ADA donnant des métabolites toxiques

non substrat de l'ADA pouvant être triphosphorylés

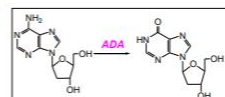
Analogues de nucléosides puriques



Pentostatin

Nipent®, IM, IV (1993) L I

Réservé à l'usage hospitalier

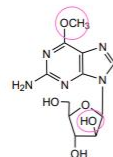


Cladribine (2CdA)

Leustatine®, IV (1994) L I

Litak®, SC (2001) L I

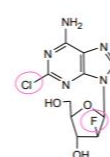
voie i.v., Soumis à prescription hospitalière



Nelarabine

Atriance®, IV (2006) L I

Réservé à l'usage hospitalier



Clofarabine (2Cl,2'FdA)

Evolta®, IV (2008) L I

Réservé à l'usage hospitalier

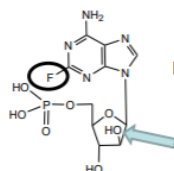
Analogues de nucléotides puriques

Mécanisme d'action de la fludarabine phosphate

Indications : Hématologie : leucémie lymphoïde chronique

Effets secondaires : Myélosuppression, nausées, vomissements, infections

Mécanisme d'action de la fludarabine phosphate



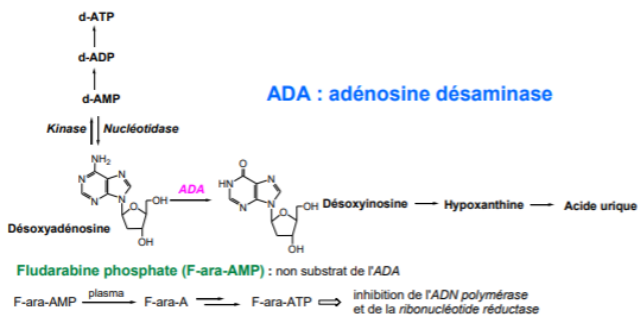
Fludarabine phosphate (F-ara-AMP)

Fludara® (sel de Na), IV

(acide), vo

Soumis à prescription hospitalière

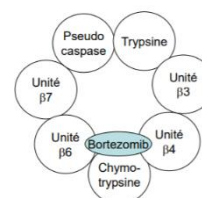
β-D-arabinose



MEDICAMENTS ANTITUMORAUX : INHIBITEURS DE PROTEASOME

Introduction

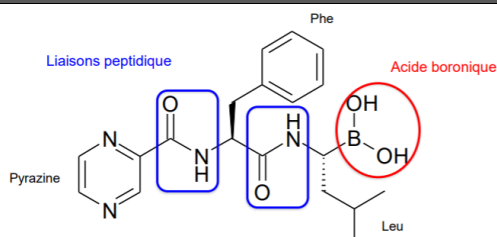
Inh protéasome → inhibition de NF-κB, facteur clé de la survie des cellules tumorales lors de chimio ou radiothérapie
 NFκB = facteur clé de la survie des cellules tumorales lors de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Le protéasome est un complexe protéique qui est dans la voie de NFκB. Les inhibiteurs du protéasome inhibent NFκB.



Bortezomib

Molécule

Bortezomib (Liste I, Velcade®)



Indications

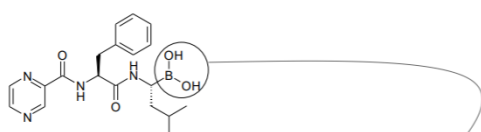
Myélomes multiples

Effets secondaires

Hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie)
 Neuropathies périphériques +/- Douleurs neuropathiques

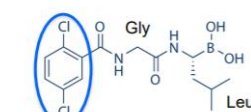
Action, utilisation, contrôle et synthèse

La molécule va bloquer des résidus essentiels des sérines-thréonines peptidases du protéasome : gpt OH des sérines et thréonines du site actif. Le Bore va faire une liaison entre son orbitale vacante et le doublet du OH de la thréonine.



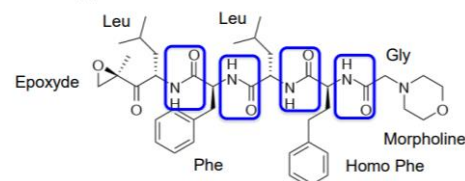
Utilisé sous forme d'ester de mannitol, soluble dans l'eau
 $2C^* \rightarrow \alpha_D$
 Orbitale vacante du bore → accepteur de doublet du OH de thréonine du site actif

Synthèse type synthèse peptidique : pour avoir une liaison amide :
 activation du COOH en ester activé ou en chlorure d'acyle à réaction avec l'amine à liaison amide (avec des étapes de protection/déprotection)



IXAZOMIB (Ninlaro®) (AMM 21/11/2016)
 Myélome multiple

Inhibiteur de 2^e génération : suppression du bore

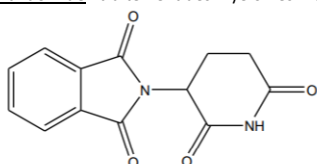


CARFILZOMIB (Kyprolis®) (AMM 19/11/2015)
 Myélome multiple

Se lie de façon irréversible à une thréonine au niveau du site actif

MEDICAMENTS ANTITUMORAUX : AUTRES CYTOTOXIQUES DE SYNTHÈSE : DERIVES DE LA THALIDOMIDE

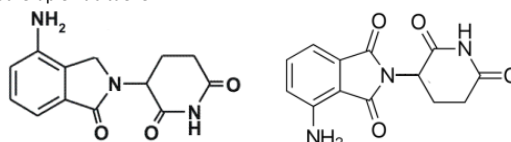
Thalidomide : traitement des myélomes multiples résistants à la chimiothérapie habituelle



Lenalidomide (Revlimid®)

Pomalidomide (Imnovid®)

Traitement des myélomes multiples résistants à la chimiothérapie habituelle.



Anti-angiogéniques : Cible : ???

- Risques tératogènes +++

- Si association avec la dexaméthasone : risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Des antécédents de thromboses veineuses augmentent les risques.

- Neutropénie et thrombopénie (risque accru si association avec dexaméthasone)

- Apparition de pétéchies et/ou d'épistaxis : diminution de la dose

FORMES GALENIQUES INNOVANTES DES ANTICANCEREUX

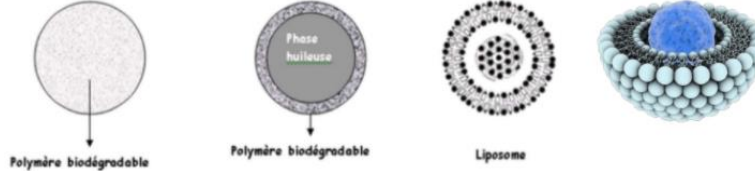
INTRODUCTION

Vecteur : structure galénique colloïdale permettant de moduler la libération d'un PA dans l'organisme. 3 générations de vecteurs

Première génération : distribution naturelle = vecteurs nus → distribution ++ vers cellules du système des phagocytes mononucléés. Ces vecteurs peuvent exister sous 2 formes :

- **Nanoparticules** (nanosphères/nanocapsules) : phase huileuse à l'intérieur
- **Liposomes nus** : 1 ou plusieurs feuillets phospholipidiques (PL) avec un intérieur hydrophile, un extérieur hydrophile mais entre les 2 couches c'est hydrophobe

→ Encapsuler et véhiculer des PA hydrophiles ou hydrophobes. Si on veut un bon rendement, il faut avoir plusieurs bicouches PL. Il n'y a pas de ttt de surface donc le caractère hydrophobe externe va permettre l'opsonisation et donc la phagocytose par les macrophages (cellules de Küpffer) → Génération utilisée dans le traitement des tumeurs hépatiques



Deuxième génération : mêmes formes de vecteurs mais sont pégylés par ajout de polyéthylène glycol (hydrophile) à modifier distrib° à opsonisation diminuée → Protection du vecteur donc augmentation du temps de résidence dans le sang et l'organe

Troisième génération : ajout d'un épitope antigénique couplé à un Ac ou un résidu de ciblage → modifie distribution par ↑° du temps de résidence et du ciblage spécifique à cible les cellules cancéreuses.

Distribution va dépendre uniquement des propriétés du vecteur

- **Amélioration de la solubilité des PA à caractère lipophile** :

- Par formation de solutions micellaires : pôle hydrophile soluble dans l'eau + pôle lipophile qui accroche les matières grasses (ex : Docetaxel)
- Par emploi de **cyclodextrine** = enchainement cyclique d'oses avec fonctions hydroxyles vers l'extérieur et fonctions aliphatiques vers l'intérieur (poche hydrophobe à l'intérieur) → soluble dans l'eau

- Nanoémulsion : amélioration de la solubilité des PA lipophiles

- **Limiter la toxicité et augmenter le ciblage** : ex des anthracyclines avec forte toxicité des myocytes du cœur → utilisation liposomes pour contrecarrer cardiotox → trop grand pour accéder aux myocytes.

- **Protéger le PA contre la dégradation enzymatique ou chimique**

- **Modulation de la vitesse de libération** : pour les PA ayant une demi-vie courte, par dégradation progressive de la matrice polymérique qui les entoure. ex des implants de carmustine (utilisés après chirurgie pour limiter les risques de récurrences) → libération in situ de qté élevées de carmustine → imprégnation au long cours par le biais d'une LP. Ex des microparticules des analogues de LHRH et de 5FU.

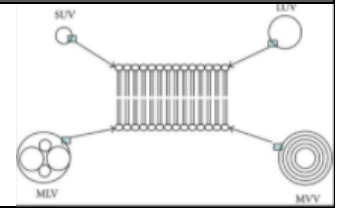
- **Modulation de la distribution** : adressage → ↓ Vd → ↑ spécificité organique à optimiser dose et réduction toxicité du PA.

Qualités d'un bon vecteur : Non toxique et biodégradable, thérapeutiquement inactif, spécificité d'action, administration facile

LIPOSOMES

Spécificité d'action modulée par des variations de nombreux facteurs :

- Bicouche phospholipidique
- 20 nm - 1µm
- Chargé ou non
- Surface et cores hydrophiles
- Améliore le passage transmembranaire



Liposomes commerciaux : Daunorubicines (Daunoxome®) : Distearoyl-phosphatidylcholine : AG saturés C18, PL neutre

Doxorubicine (Caelyx®) :

- Methoxypolyéthylène glycol (MPEG) : caractère furtif 2^{ème} génération
- Distearoyl-phosphatidylethanolamine : AG saturés, C18, PL neutre
- Phosphatidylcholine : 1G insaturés, C16, **

Doxorubicine (Myocet®) :

- Liposome de 1^{ère} génération « Nu »
- Phosphatidylcholine : AG insaturés, C16 et C18, PL neutre
- MLV : 200 nm**

Ouvertures

Liposomes magnétiques

Oxyde de fer, magnésium ou gadolinium
Application d'un champ magnétique
Orientation des liposomes vers la tumeur

Liposomes pH sensibles

pH différent aux abords des tumeurs
Lyse des liposomes **

Liposomes thermosensibles

Augmentation localisée de la température à 40-43°C
Source d'énergie (micro-ondes, ultrasons)
Lyse en fonction de la température de fusion des LP

Limites

Instables **

Particules	Définition		Diamètre	Type	Forme	Noms possibles
			< 1 µm	Nanoparticule	PA enchevêtré dans le réseau polymérique	Nano/micro-sphère
	Mode de libération du PA		> 1 µm	Microparticules	PA encapsulé	Nano/micro-capsule
			- Sphère : par érosion de la matrice			
	Applications	Cancer de la prostate	Agoniste de la GnRH dans le cancer de la prostate T _{1/2} très courte Polymère : PLGA Particules permettant une libération du PA progressive (1 à 6 mois) nab-Paclitaxel (Abraxane®) - Augmentation de la dose maximale tolérée (de 175 mg/m ² à 260 mg/m ²) - Le Paclitaxel est liée à l'albumine. L'albumine module la transcytose endothéliale des éléments plasmatiques et facilite donc le transport de paclitaxel dans la cellule endothéliale par le biais d'un mécanisme dépendant du récepteur de l'albumine (gp60), donc il y a une accumulation de paclitaxel augmentée dans la zone tumorale grâce à la protéine SPARC qui se lie à l'albumine) → Efficacité comparable au produit de référence			

		Carcinomes hépatocellulaires	Microsphères pour chimio-embolisation (DM) Chargement extemporané de particules d'embolisation, 40-120µm Délivrance locale du PA : limite les effets indésirables **
		Radio-embolisation	Foie trop sensible à la radiothérapie conventionnelle Sir-Sphères® : Microsphères de résines + Yttrium ⁹⁰ , Même principe que la chimio-embolisation, très bonne tolérance des patientd
	Ouvertures		Sensibilisation par les particules aux rayons X : - Adhésion préférentielle aux cellules tumorales - Absorbent les rayons X - Emission d'électrons augmentée - Formation de radicaux libres - Toxicité augmentée in situ : nanoparticules de silices d'or, NanoXray® (Oxyde d'hafnium HfO ₂)
		Nanoparticules magnétiques	SPION (superparamagnetic iron oxide nanoparticles) Nanotherm® : 15 nm, introduction dans la masse tumorale solide (ou en IV si ciblage actif), puis application d'un champ magnétique augmentant leur température (apoptose thermique des cellules tumorales, hyperthermie sensibilisante**
Mice lles	Définition		Système dynamique 20-100 nm **
	Concentration micellaire critique		
	Intérêt		Solubilisation de PA lipophiles Plus la CMC est basse, plus le liposome est stable Polymères utilisés : - Poly(acide D,L-lactique) - Poly-acide D,L-glycolique) - **
	Docetaxel		Initialement sous forme de 2 flacons. En 2010, il y a une nouvelle formulation « 1 vial ready to use » avec la sortie des génériques (utilisant cette formulation). - Concentration en PS80 identique - Concentration éthanol x2 - Augmentation des déclarations de PV et du nombre de décès → Teneur en PA conforme, Teneur en impureté conforme, Taille des micelles similaires → Cinétique de libération du PA accélérée avec la nouvelle formulation Donc : rôle de l'éthanol ? Déstabilisation des micelles ? Relargage massif de DTX ?
	Ouverture		Ciblage actif des micelles : - Ac (ex : Transtuzumab, cetuximab) - Vitamine E - Transferrine - Biotine Utilisation simultanée de 2 PA : ex Ac pour ciblage à la surface + polymère radiomarké permettant une émission d'électrons donc une apoptose des cellules cancéreuses
Den drim ères	Définition		Macromolécules globulaires Ramification d'unités répétitives « Générations » 1 à 10 nm
	Ouverture		Dendrimères G5 de Méthotrexate Polyamidoamine 5nm, environ 100 groupements amine de surface Acide folique : agent de ciblage Efficacité thérapeutique x10 Toxicité plus faible
Implant s	Type		Carmustine (Gliadel®) T _{1/2} courte de la carmustine (12 min) Très toxique (Nitroso-urée alkylant) Polymère utilisé : Polyfeprosan**
		Acétate de goséréline (Zoladex®)	
Conc lusio n			Evolution importante de la galénique en cancérologie Ciblage : passif ou actif Optimisation de : la voie d'administration