REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHESCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En science de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et Maladies infectieuses

Par :

BENSABER Ahlem

Thème :

Etude épidémiologique de quelques types de cancer au niveau de la wilaya de Médéa

Soutenue publiquement le : 11/09 / 2019, devant les jurys composé de :

Membre de jury	Grade	Etablissement	
BENNADJI M.A	M.A.A	Univ de MEDEA	**Président**
DERBOUZ ROUIBAT.A	M.A.B	Univ de MEDEA	**Examinatrice**
OTMANINE.K	M.A.A	Univ de CHELAF	**Co-promoteur**
BENHAFRI.N	M.A.A	Univ de MEDEA	**Encadreur**

Année universitaire

2018/2019

Remerciement

Je tiens tous d'abord à remercier Allah pour nous avoir guidés vers le bon chemin de la lumière et du savoir et pour nous avoir donnés du courage, de la volonté et la patience afin de pouvoir réaliser ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude Monsieur à OTHMANIN Khaled qui m'a soutenue pendant le moment le plus difficile où j'ai perdu espoir.

Monsieur BEN HAFRI Nadir pour l'encadrement et pour la confiance qu'il m'a accordée malgré les circonstances du travail.

Mes sincères remerciements vont également à tous les enseignants du département de la science de la nature et de la vie de l'université de Médéa et à ceux qui ont participés à notre formation à leur tête : Monsieur OUMOUNA Mostapha.

Je remercie également mes fidèles copines plutôt sœurs BETTECHE Thouria et MELLOUK Sihem.

Ainsi que les personnels du service d'oncologie au niveau de l'hôpital du Médéa parmi eux : Madame BELLATRACHE, Docteur DEBEIB, Monsieur Azzeddine, monsieur Rafik, monsieur Kamel et toute le merveilleuse équipe veille sur les malades ainsi pour tous les efforts déployer afin d'élaborer.

Cet œuvre ce fut un réel plaisir de travailler à leur cotés.

Sans oublier les malades à qui je souhaite un prompt rétablissement et espérons que la science nous apporte remède efficace à cette maudite maladie.

Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce lapidaire travail a :

Mes très chers parents qui n'ont guidée durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, ma mère qui a été à mes côtés et m'a soutenue durant toute ma vie, et mon père qui a sacrifié tout son temps afin de me voir devenir ce que je suis

Merci mes parents

A mon très cher frère Ahmed.

A ma très chère sœur Nawel, la cadette de la famille.

A ma seconde mère khaltou mama pour tout ce qui elle a fait pour moi.

A tout ma famille sans exception surtout mon cousin Mahmoud junior/

A toutes mes amies spécialement thouria,sihem,amina et mimi.

A mes défunts grands-pères.

A l'âme de toute personne morte pour cette maladie et l'espère les retrouver au paradis chez Allah_ inshallah.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Résumé

Introduction

Chapitre I : Epidémiologie du cancer

Introduction 1

I-1-L'impact global du cancer 2

I-2-Facteurs environnementaux 4

I-3-Âge 11

I-4-Les Conditions prédisposantes acquises 11

I-5-La Prédisposition Génétique Et Interactions Entre Les Facteurs Environnementaux Et Hérités 12

I-6-Le rôle des modifications génétiques et épigénétiques 12

I-7-types de cancers 13

I-7-1-cancer du sein 13

Anatomie du sein 13

Physiologie du sein 14

Epidémiologie 14

Facteurs de risques 17

Facteurs Liés à la Reproduction 19

Allaitement naturel 19

Facteurs liés à l'âge 19

Facteurs liés à l'alimentation 19

I-7-2-Cancer du poumon 19

Épidémiologie 21

Facteurs de risque 22

Biologie de cancer du poumon 23

I-7-3-Cancer du foie 23

Épidémiologie 23

Facteurs de risque 23

Pathologie et voies de propagation 25

Manifestation clinique 25

I-7-4-Cancer du l'estomac 26

Epidémiologie 26

L'anatomie de l'estomac 27
La physiologie gastrique : 27
Etiologie 28
Facteur de risque 28
Facteurs liée à l'hôte 29
Polymorphismes génétique de l'hôte 30
Pathologie et voies de propagation 31
I-7-5-Cancer du colon 32
Epidémiologie 32
Anatomie 34
Facteurs de risque 35
I-7-6-Cancer de la prostate 35
Epidémiologie 35
La physiologie de prostate 36
Facteur de risque 36
I-7-7-Cancer de l'ovaire 36
Epidémiologie 37
Anatomie des ovaires 37
Facteur de risque 37
I-7-8- Cancer de l'utérus 38
Epidémiologie 38
Anatomie de l'utérus 38
Facteurs de risque 39
I-8-Conclusion 39
Chapitre II : perturbation du système immunitaire et son rôle dans le développement de certain cancer
Introduction 40
II-1- Réponses immunitaires antitumorales 41
II-2-Antigènes tumoraux 41
II-3-Immunothérapie 43
II-4 -Mécanismes immunitaires du rejet de tumeur 44
II-5- Échappement des tumeurs aux réponses immunitaire 45
II-6-Le microenvironnement cellulaire et Metastases 47
II-7-Mécanisme de métastase 48
II-8-Métastase et récolte tumorale 54
II-9-Microenvironnement et métastase tumoraux 54
II-10-Microenvirennement et métastase tumoraux 55

II-11-Approches immunologique du traitement du cancer……..55
II-12-Conclusion 66

Chapitre III : partie Expérimentale

Introduction 65
Objectif 65
Période d'étude 65
Méthodologie et paramètres étudiés 65
Questionnaire dédié aux patients 65
Résultat et discussion 66
Cancer du sein 67
Cancer du poumon 75
Cancer du foie 83
Cancer de l'estomac 90
Cancer du côlon 97
Cancer du prostate……...……...104
Conclusion
Références bibliographiques
Annexes

Liste des abréviations

VHC : Virus de l'Hépatite C

EBV : Epestein Barr Virus

OMS : Organisation Mondial de Santé

VHB : Virus de l'Hépatite B

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CRPV: Cottontail Rabbit Papilloma Virus

HPV: Human Papilloma Virus

HSV : Herpes Simplex Virus

ATLL: Adult T Lymphocyte Leukemia

HTLV-I: Human T Lymphocyte Virus

HLA: Huamn Leukocyte Antigen

KSHV: Kaposi Sarcoma Herpes Virus

SK : Sarcoma Kaposi

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

MCC : Carcinome à Cellule de Markel

DTS : Digital Transcriptome Subtraction

MCPyV : Merkel Cell PolymaVirus

CS : Cancer de Sein

CIRC : Centre internationnal de Recherche sue le Cancer

THS : Traitement Hormonal Substitutif

EBRT : External Beam Radiation Therapy

P53 : Protéine 53

IORT : Intraoperative Radiation Therapy

CRC : Colorectal Cancer

APC : Antigen Presented by Cell

CMH : Complex majeur d'Histocampatibilité

ECM: Exteracellulaire matrice

MMP: Matrice Métalo Proteinase

HIF : Hypoxianducible

VEGF: Vascular endothelial growth factor

IGF 1 : Insulin Growth Factor 1

TNC : Tenoscine C

ADN: Acide Désoxyribonucléique

HAS: Haute Autorité de Santé

CP : cancer de Prostate

MCV : Maladie Cardio Vasculaire

LOX : lysyl oxydase

ANGPTL4 : Angiopoitine like 4

IECA: Inhibiteur de l'Enzyme de conversion d'Angiotensine

Liste des figures

Figure 1.1 : Incidence du cancer (A) et mortalité (B) par site et par sexe..... 2
Figure.I.2 : Variation géographique de l'incidence du cancer. A, ... 3
Figure.I.3 : La structure de l'hépatite C. 7
Figure.I.4 : Carte génomique du Kaposi sarcoma herpes virus (KSHV). 8
Figure.I.5 : Anatomie de la glande mammaire. 13
Figure.I.6 : Les cancers les plus fréquents chez la femme. 14
Figure.I.7 : Modèle impliquant les oestrogènes dans la tumorigenèse des tissus..... 17
Figure.I.8 : Cancer du poumon selon l'âge de 2011 à 2015. 20
Figure.I.9 : Epidémiologie du cancer du poumon en France incidence, mortalité et survie. 21
Figure.I.10 : Un carcinome hépatocellulaire. 24
Figure.I.11 : Cancer gastrique. 26
Figure.I.12 : La structure de l'estomac. 27
Figure.I.13 : Interaction entre les facteurs de virulence de l'HP et la réponse de l'hôte. 29
Figure.I.14 : L'incidence du cancer colorectal chez les hommes et les femmes, 2012. 31
Figure.I.15 : Diminution de l'incidence de la mortalité par cancer colorectal..... 32
Figure.I.16 : Cancer colorectal..... 32
Figure.I.17 : Anatomie de prostate..... 34
Figure.I.18 : Model de carcinome ovarien. 35
Figure.I.19 : Anatomie de l'utérus 36
Figure II-1 : Types d'antigènes tumoraux reconnus par les lymphocytes T. 40
Figure II-2 : Induction des réponses des lymphocytes T CD8+ contre les tumeurs. 43
Figure II-3 : Comment les tumeurs échappent aux réponses immunitaires..... 44
Figure.II.4 : La métastes est un processus en plusieurs étapes composé d'une série d'événements biologiques distincts. 46
Figure.II.5 : Voies de signalisation impliquées dans la transition épithéliale à la transition mésenchymale (EMT). 46
Figure.II.6 : Composants cellulaires multiples du microenvironnement tumoral contribuer à la métamase. 53
Figure.II.7 : La signalisation du facteur hypoxie-inductible (HIF) régule plusieurs étapes au sein de la cascade métastatique. 56
Figure.II.8 : Le cercle vicieux de la métastes osseuses ostéoclastes. 57
Figure.II.9 : Le rôle de lysyl oxidase (LOX) dans les métastes. 59
Figure.II.10 : Stratégies pour amplifier les réponses immunitaires antitumorales. 62
Figure. III.1 : l'évolution des cancers en fonction de l'âge. 65
Figure III.2 : l'évolution du cancer de sein en fonction de l'âge. 65

Figure III. 3 : Evolution du cancer du sein en fonction du régime alimentaire. 66
Figure. III.4 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du sein. 66
Figure III.5 : Relation entre maladie chronique et cancer du sein. 68
Figure III.6 : La relation entre l'état marital et le cancer du sein. 69
Figure.III.7 : Pourcentage de femme allaitante, et cancer du sein. 69
Figure III.8 : Nombre de grossesse avec cancer du sein 70
Figure III.9 : l'influence de la consommation de la pilule en fonction de cancer 71
Figure III.10 : l'Age de flux menstruel avec cancer du sein 72
Figure III.11 : l'évolution de cancer du sein en fonction du tabac 72
Figure III.12 : Evolution de cancer du poumon en fonction de l'âge 73
Figure III.13 : Evolution de cancer du poumon en fonction de régime alimentaire 74
Figure III.14 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du poumon 74
Figure III.15 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du poumon 75
Figure III.16 : L'évolution de cancer du poumon en fonction de sexe 76
Figure III.17 : La relation entre l'état maritale et cancer du poumon 76
Figure III.18 : Pourcentage des femmes allaitantes et cancer du poumon 77
FigureIII.19 : Nombre de grossesse avec cancer du poumon 77
Figure III.20 : La relation entre la pilule et cancer du poumon chez les femmes 78
FigureIII.21 : Relation entre l'âge du flux menstruelle et cancer du poumon. 78
Figure III 22 : L'évolution de cancer du poumon en fonction du tabac 79
Figure III.23 : Evolution de cancer du foie en fonction de l'âge 80
Figure III.24 : Evolution de cancer de foie en fonction de régime alimentaire 81
Figure III.25 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du foie 82
Figure III.26 : La relation entre les maladies chroniques et cancer du foie 83
Figure III.27 : Evolution de cancer du foie en fonction de sexe 84
FigureIII.28 : La relation entre l'état maritale et le cancer du foie 84
Figure III.29 : Pourcentage des femmes allaitantes atteint d'un cancer du foie. 85
Figure III.30 : La relation entre grossesse et cancer du foie. 85
FigureIII.31 : La relation entre la consommation de pilule et l'évolution de cancer du foie .. 86
Figure III.32 : Relation entre l'âge du flux menstruelle et cancer du foie. 86
Figure III.33 : L'évolution de cancer du foie en fonction de tabac 87
Figure III.34 : L'évolution de cancer du l'estomac en fonction de l'âge 88
Figure III.35 : L'évolution de cancer du l'estomac en fonction de l'âge 89
Figure III.36 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du l'estomac 89

Figure III.37 : La relation entre les maladies chroniques et cancer du l'estomac 90
Figure III.38 : L'évolution de cancer de l'estomac selon le sexe 90
Figure III.39 : La relation entre l'état marital et le cancer du l'estomac 91
Figure III.40 : Pourcentage des femmes allaitent et cancer du l'estomac 91
FigureIII.41 : Nombre de grossesse avec cancer du l'éstomac 92
Figure III.42 : La relation entre la pilule et cancer de l'estomac 92
Figure III.43 : Relation entre l'âge du flux menstruelle et cancer du l'estomac. 93
Figure III.44 : L'évolution de cancer de l'estomac en fonction le tabac 93
Figure III.45 : L'évolution de cancer du côlon en fonction de l'âge 94
Figure III.46 : L'evolution de cancer du côlon en fonction de régime alimentaire 95
Figure III.47 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer 96
Figure III.48 : La relation entre les maladies chroniques et cancer du colon 96
Figure III.49 : L'évolution de cancer du côlon en fonction de l'âge 98
FigureIII.50 : La relation entre l'état maritale et le cancer du colon 98
Figure III.51 : Le pourcentage des femmes allaitants et cancer du colon 99
Figure III.52 : Nombre de grossesse avec cancer du colon 99
Figure III.53 : L'évolution de cancer du côlon en fonction de l'utilisation des pilules chez les femmes 100
Figure III.54 : La relation entre cancer du côlon en fonction le tabac 100
Figure III.55 : L'évolution de cancer de la prostate en fonction de l'âge 101
Figure III.56 : L'évolution de cancer du la prostate en fonction le régime alimentaire 102
Figure III.57 : L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du prostate 103
Figure III.58 : La relation entre les maladies chroniques et cancer de la prostate..... 103
Figure III.59 : L'évolution de cancer du la prostate en fonction de tabac.....104

Liste des Tableaux

Tablau.I.1. États inflammatoires chroniques et cancer…….……..……10

Tableau.I.2. Répartition des taux de localisation des tumeurs les plus fréquentes chez la femme en 2016 dans la wilaya de Médéa…….15

Tableau.I.3.cancer du sein chez la femme 2014-2015-2016 Médéa……...……15

Tableau .II.1. Preuves confirmant le concept que le système immunitaire réagit contre les tumeurs……..…….…..40

Tableau. II.2. Some tumor-associated antigens under examination as potential targets for monoclonale –antibody therapy……..42

Tableau .III.1. les cancers dont la fréquence est augmentée en cas de diabète….....100

Abstract

The objective of this study is to show the different most dangerous factors which cause cancer.

We followed and observed a group of poeple who suffer from different kinds of this illness

in the Encology deppartement of Mohamed Boudiaf's Medea's Hospital.

There for we questionned more than 90 patients using a questionnaire prepared by expert doctors.

Our study showed the most important factors causing cancer ; among them : Tobacco, crushed spices and Contraceptive pills. Every factor's pourcentage has passed the 80%.

Key words

Cancer – Dangerous factors – Crushed spices – Tobacco - Contraceptive pills.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو اظهار عوامل الخطر المؤدية للإصابة بمرض السرطان.

حيث قمنا بتتبع مجموعة من المرضى المصابين بأنواع مختلفة من هذا المرض على مستوى مصلحة الأنكولوجيا (طب الأورام) في مستشفى المدية محمد بوضياف.

قمنا باستجواب أكثر من 90 مصاب بمختلف أنواع مرض السرطان منهم الكبد الثدي القولون والمعدة ...الخ وذلك من خلال استخدام استبيان محدد من طرف الأطباء الاخصائيين.

أظهرت هذه الدراسة ان اهم العوامل المسببة للمرض هي التبغ والتوابل المسحوقة بالإضافة الى استعمال موانع الحمل بحيث تجاوزت 80% لكل عامل.

الكلمات المفتاحية

مرض السرطان – عوامل الخطر-التوابل المسحوقة-التبغ – موانع الحمل.

Résumé

Le but de cette étude est de définir les facteurs de risque qui influencent sur le déclenchement du cancer.

Nous avons donc suivi un groupe de malades atteints par différents types de cancer au niveau de service d'oncologie à l'hôpital de Médéa MOHAMED BOUDHIAF.

Nous avons interrogé plus de 90patients atteints par différents types de cancer : sein, foie, colon et l'estomac…ext. En basant sur un questionnaire établi par des médecins spécialistes dans le domaine.

Cette étude a démontré les plus importants facteurs causant la maladie parmi eux le tabac, les épices broyés, les contraceptifs dont le pourcentage de chaque facteur a dépassé les 80%.

Mots clés

Le cancer –facteurs de risques – les épices broyés –tabac

Introduction générale

Le cancer est une pathologie auto-immune, due à des plusieurs facteurs environnementaux, génétique, et congénitale. Cette épidémiologie représente un fléau vis-à-vis de sa dangerosité, considéré comme la première cause de mortalité dans le monde.

Plusieurs études menées dans ce contexte à titre épidémiologique révélant l'influence de plusieurs facteurs de risque et ça dépend de la région de chaque étude.

Le présent travail mené sur une population de plus de 90 patients au niveau de la wilaya de Médéa, dont on a étudié certains types de cancer tels que : cancer de sein, des poumons, l'estomac, le colon, le foie, prostate.

Notons par ailleurs que le type de cancer le plus dominant est le cancer de seins. En Algérie l'incidence du cancer du sein est en constante augmentation ; avec 2 .000 nouveaux cas chaque année **(Mahnane A. Hamdi CH et *al*.2012**), ainsi que dans la wilaya de Médéa où le nombre de nouveaux cas ne cesse de s'accroitre formant ainsi un sérieux problème épidémiologique **(registre du cancer de médéa 2016).**

Le but de ce travail est d'évaluer les principaux facteurs de risque d'origine de la wilaya de Médéa tels que l'alimentation, les maladies chroniques, état marital, grossesse, allaitement, vue que la perturbation de l'un de ces facteurs se répercute sur la stabilité hormonale jouant un rôle primordial dans le développement de certains cancers.

Chapitre I : Epidémiologie du cancer

Introduction

L’étude des caractéristiques du cancer dans les populations a considérablement contribué à la connaissance de ses origines.

Des études épidémiologiques ont établi le lien de causalité entre le tabagisme et le cancer du poumon, et la comparaison des taux de cancer et de régime dans les pays occidentaux et les pays en développement ont impliqué une teneur élevée en graisses alimentaires et en fibres dans le développement du cancer du côlon.

Des études épidémiologiques reliant des influences environnementales, raciales (éventuellement héréditaires) et culturelles particulières à la survenue de certains néoplasmes peuvent donner des informations essentielles sur les causes du cancer.

Certaines maladies associées à un risque accru de développer un cancer fournissent également des indices sur la pathogenèse du cancer. Dans les sections suivantes, nous discutons de l'incidence globale du cancer, puis examinons les facteurs liés au patient et à l'environnement qui influent sur la prédisposition au cancer.

I-1 L'impact global du cancer

En 2008, on estimait à environ 12,7 millions le nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde, entraînant 7,6 millions de décès (21 000 décès par jour). [1]

En raison de l'augmentation de la taille et de l'âge de la population, on prévoit que d'ici à 2030, le nombre de cas de cancer et de décès liés au cancer dans le monde augmentera pour atteindre 21,4 millions et 13,2 millions, respectivement. [1]

Les principaux organes touchés et la fréquence estimée des décès par cancer aux États-Unis sont illustrés à **la figure I.1**.

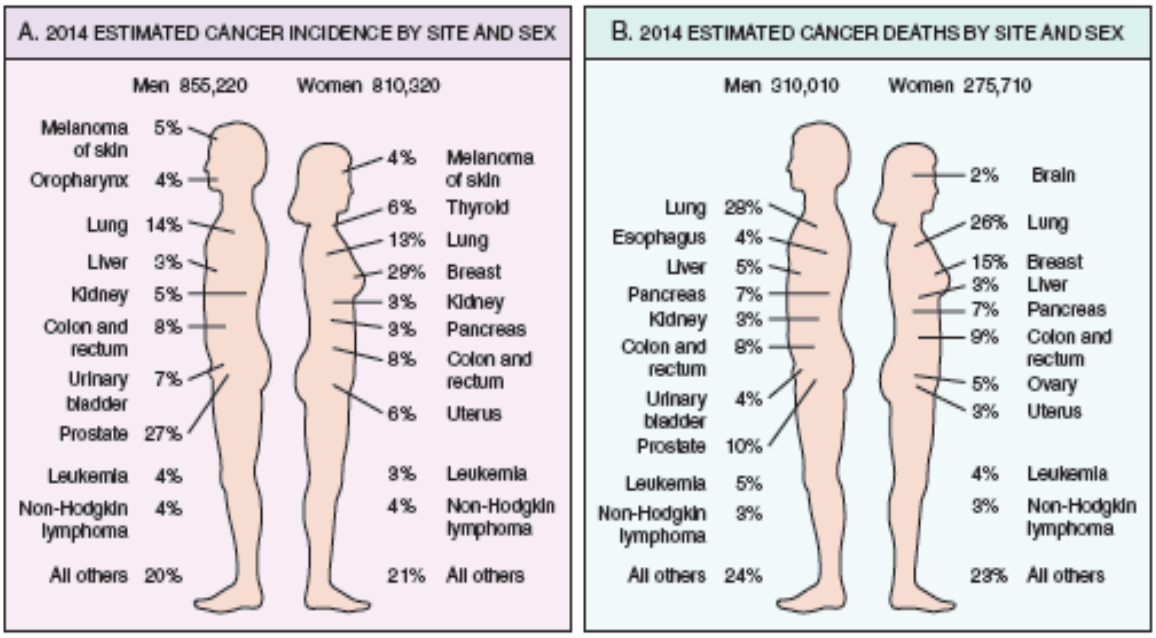


Figure.I.1 : Incidence du cancer (A) et mortalité (B) par site et par sexe. Sont exclus les cancers de la peau baso cellulaire et épidermoïde et les carcinomes in situ, à l'exception de la vessie [2]

Les tumeurs les plus courantes chez l'homme se développent dans la prostate, les poumons et le côlon / le rectum. Chez les femmes, les cancers du sein, du poumon et du côlon / du rectum sont les plus fréquents. Les cancers du poumon, du sein, de la prostate et du côlon / rectum constituent plus de 50% des diagnostics de cancer et des décès par cancer aux États-Unis. En revanche, dans les pays en développement, les cancers les plus courants concernent le poumon, estomac et le foie chez les hommes et le sein, le col utérin et le poumon chez les femmes. [2, 3]

Au cours des 50 dernières années du XXe siècle, le taux global de mortalité par cancer ajusté sur l'âge a augmenté de manière significative chez les hommes et les femmes. Cependant, chez les hommes, le taux d'incidence du cancer est stable depuis 1995 et le taux de mortalité par cancer a diminué de 18,4% depuis 1990. De même, chez les femmes, le taux d'incidence du cancer s'est également stabilisé en 1995 et le taux de mortalité par cancer a diminué de 10,4% depuis 1991.
Chez les hommes, près de 80% de la diminution est imputable à la baisse des taux de mortalité par cancer du poumon, de la prostate et du cancer colorectal ; chez les femmes, près de 60% de la diminution est due à la réduction des taux de mortalité par cancer du sein et cancer colorectal. [1. 3]

La diminution de la consommation de produits du tabac est responsable de la réduction des décès par cancer du poumon, tandis que l'amélioration de la détection et du traitement est responsable de la diminution des taux de mortalité par cancer colorectal, cancer du sein chez la femme et cancer de la prostate. Aux États-Unis, le nombre de décès dus au cancer du col utérin a également fortement diminué au cours des cinquante dernières années, en raison du test de Papanicolaou (frottis), qui permet de détecter les lésions précurseurs et les cancers curables à un stade précoce. Une tendance à la baisse des décès par cancer de l'estomac chez les deux sexes a été observée, ce qui est attribué à une réduction des cancérogènes alimentaires inconnus. [1, 3]

En effet, bien que les carcinomes du sein se produisent environ 2,5 fois plus souvent que ceux du poumon chez les femmes, le cancer du poumon cause maintenant plus de décès chez les femmes. Les décès dus aux cancers primitifs du foie, qui ont diminué entre 1930 et 1970, ont presque doublé par rapport aux années précédente 40 ans. Ce nombre devrait encore augmenter au cours des

prochaines décennies, alors qu'un grand nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) commenceront à développer un carcinome hépatocellulaire. Bien que la race ne soit pas une variable biologique clairement définie, elle peut définir les groupes à risque de certains cancers. La disparité dans les taux de mortalité par cancer entre les Américains blancs et noirs persiste, mais les Afro-Américains ont connu la plus forte baisse de mortalité par cancer au cours de la dernière décennie. [1, 3]

I-2 Facteurs environnementaux

Bien que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent tous deux au développement du cancer, les influences de l'environnement semblent être les principaux facteurs de risque pour la plupart des cancers. Les preuves à l'appui d'un rôle central pour les facteurs environnementaux peuvent être trouvées dans la large variation géographique qui existe dans l'incidence de formes spécifiques de cancer. (Figure.I.2). Par exemple, la tumeur la plus répandue chez les hommes aux États-Unis et dans la plupart des pays développés est le cancer de la prostate, mais dans certains pays ou régions (la plupart situés dans les pays en développement), les cancers du foie, de l'estomac, de l'œsophage, de la vessie et du poumon, oropharynx et le système immunitaire arrivent en tête de liste. De même, L'incidence du cancer du sein est généralement beaucoup plus élevée chez les femmes des pays développés que dans la plupart des pays en développement. [2, 3]

Parmi les facteurs environnementaux les mieux établis affectant le risque de cancer sont les suivan :

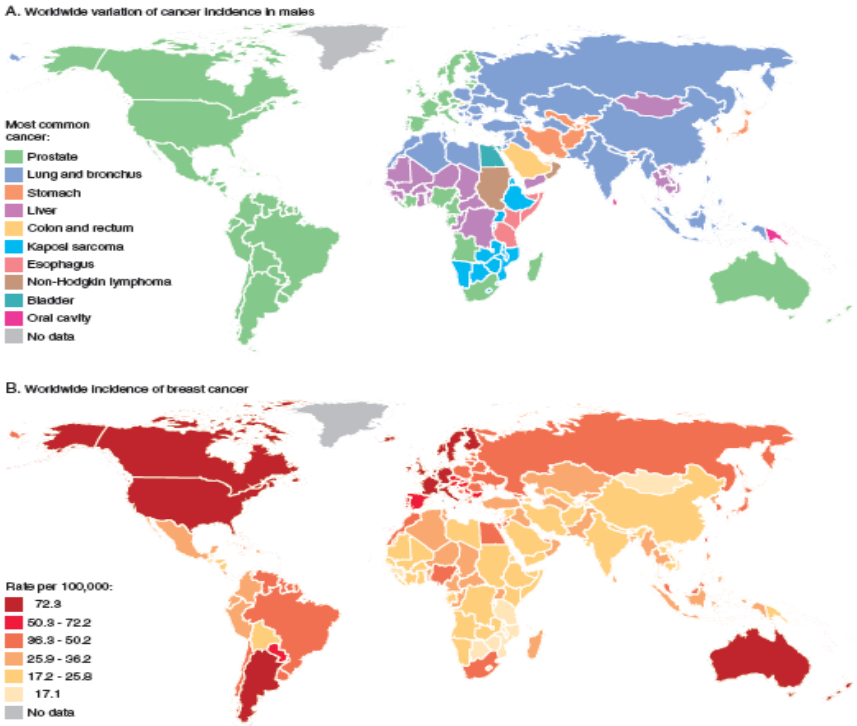


Figure.I.2 : Variation géographique de l'incidence du cancer. A, cancers les plus courants chez les hommes par pays. B, Variation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes par pays. [10]

Agent infectieux

Epestein-Barr Virus

Le virus Epstein-Barr (EBV) a été identifié grâce aux connaissances et au plaidoyer de Denis Burkitt. En tant que jeune chirurgien, ayant identifié le lymphome de Burkitt comme une nouvelle entité pathogène, il a analysé la distribution géographique et climatique de ce lymphome infantile, a déterminé qu'il se chevauchait avec celui du paludisme et a postulé qu'il avait une étiologie infectieuse. Avec ses échantillons de biopsie offerts, Tony Epstein et ses collègues ont identifié EBV à Burkitt cellules dérivées d'un lymphome. Pour ce faire, ils ont développé l'expertise nécessaire pour propager ces cellules en culture. Les lignées cellulaires dérivées de lymphomes de Burkitt positifs pour EBV se sont révélées être des outils puissants pour associer le virus EBV à différentes maladies humaines. Différentes lignées cellulaires positives pour EBV différents antigènes viraux et ont ainsi servi d'échantillons de test pour l'expression par les patients d'anticorps dirigés contre des antigènes codés par EBV. [11, 12, 13]

Les analyses sérologiques de l'EBV dans les années 1960 et 1970 illustrent une énigme pour les virus et les cancers humains : «Comment de nombreuses personnes être infecté par un virus donné, et pourtant, comment ce virus peut-il contribuer le développement de la tumeur chez seulement quelques sujets infectés après des longues périodes ? ». Ce paradoxe apparent s'applique en fait à la plupart des cancers associé à des virus tumoraux humains et explique une réticence majeure à considérer les virus comme des agents étiologiques des cancers humains. Sans résoudre ce problème, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a parrainé une enquête épidémiologique prospective en Ouganda afin de doser 42 000 jeunes par sérologie afin de déterminer s'ils étaient en faveur ou non de la contribution causale du virus EBV au lymphome de Burkitt. La région étudiée avait une incidence élevée de ce cancer. Des échantillons de sang ont été prélevés sur des enfants, leur sérum a été conservé et, pour les enfants ultérieurement identifiés comme présentant un lymphome de Burkitt, des échantillons de sang ont été prélevés à nouveau et leurs titres en tant qu'antigènes d'EBV ont été déterminés. Dans cette étude prospective, le lymphome de Burkitt développé chez 14 jeunes au cours des 5 années de surveillance, et ceux chez qui le lymphome s'était développé présentaient, avant le développement de la tumeur, un titre en anticorps 3,4 fois plus élevé que celui de la classe d'antigènes du virus EBV. Les enfants chez qui le lymphome n'a pas évolué. Autrement dit, pour les enfants des régions du monde où le lymphome de Burkitt associé à l'EBV est endémique, un titre élevé d'anticorps dirigés contre un ensemble donné d'antigènes codés par l'EBV représente un risque 30 fois plus élevé pour les facteurs de développement du lymphome de Burkitt. [14]

Hepatitis B virus

Le VHB a été identifié en raison de son statut d'antigène dans les sérums de donneurs détectés par des anticorps dans des sérums d'autres donneurs. Des analyses réfléchies de Blumberg ont corrélé la présence l'hépatite est une corrélation renforcée par la séroconversion d'un membre du laboratoire qui a contracté l'hépatite. à la fin des années 1960, le sang donné aux banques de sang était soumis à un test de dépistage pour l'antigène, les échantillons positifs ont été retirés et seuls les échantillons négatifs ont été utilisés pour des transfusions. [15, 16]

Sur environ 500 000 nouveaux cas de CHC dans le monde, chacun On estime que le VHB est à l'origine de 50% à 70% d'entre eux, 76% La plupart des autres cas sont imputables au virus de l'hépatite C (VHC), un membre de la famille des flavivirus. [17]

Une enquête prospective sur 22 707 fonctionnaires de sexe masculin à Taiwan a été ouverte à la fin de 1975. Parmi ces sujets, 3454 se sont révélés positifs pour l'antigène de surface du VHB (AgHBs), indiquant qu'ils étaient infectés de manière chronique par le VHB. L'ensemble du groupe de 22 707 membres a été observé en moyenne pendant 8,9 ans. À la fin de 1986, le CHC s'était développé chez 152 des 3 454 hommes positifs à l'HBsAg, alors qu'il ne s'était développé que chez 9 des 19 253 hommes négatifs à l'HBsAg. Le risque relatif de la cohorte HBsAg-positive pour le développement du CHC était donc 100 fois plus grand que celui du groupe négatif pour le HBsAg. [18, 19]

Le CHC évolue en général chez les patients présentant une cirrhose du foie marquée. VHB peut contribuer à cette cirrhose en fournissant des cibles pour la destruction des lymphocytes T et pour Le rôle des lymphocytes T cytotoxiques dans l'évolution du CHC a été modélisé chez la souris transgénique pour les protéines de surface du VHB. Ces souris sont tolérantes à ces antigènes viraux, mais lorsque les sourissont reconstitués avec de la moelle osseuse syngénique, non transgénique etcontesté par la suite avec syngénique, immunitaire, non transgénique splénocytes, la cirrhose se développe, et ils maintiennent les cellules TcytotoxiquesHBsAg**.** Ces animaux ont des lésions hépatiques prolongées, etentre 18 et 20 mois, le CHC se développerait ainsi contribuer indirectement à l'oncogenèse. [20]

Human papillomaviruses

Une association de papillomavirus avec le cancer a été démontrée pour la première fois au début des années 1930 avec la reconnaissance du fait qu'un agent transmissible (c'est-à-dire infectieux) provoque des carcinomes épidermoïdes chez les lapins cottontails, qui induit des verrues chez le lapin. Dans un sous-groupe de ces lapins infectés, des cancers se développent au site d'origine de l'infection par le CRPV. D'autres papillomavirus animaux induisent un cancer franc. Les papillomavirus bovins (BPV), qui représentent une classe de papillomavirus induisant des fibropapillomes et se caractérisent par une hyperplasie des fibroblastes dermiques et des cellules épithéliales épidermiques, peuvent induire des tumeurs épithéliales du canal alimentaire chez les vaches**.** [21]

On pense que de tels tumeurs apparaissent lorsqu ingérer la fougère, qui contient un puissant cancérigène chimique, la quercétine. Les études précurseurs de zur Hausen et de ses collègues du début à la Au milieu des années 1980, qui identifiaient l'ADN du HPV dans des lignées cellulaires dérivées de cancers cervicaux, un rôle joué depuis longtemps par le virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV-2) dans le cancer du col utérin chez la femme. Le rôle joué par le HSV-2 dans le cancer du col utérin est né de la découverte que les patients atteints de cancer avait souvent des anticorps anti-HSV-2, un autre virus sexuellement transmissible. Cependant, leurs cellules tumorales étaient dépourvues d'ADN du HSV-2 et il est admis que le HSV-2 ne contribue pas de manière causale au cancer du col utérin. Cette erreur précoce fournit une leçon importante aux chercheurs et les épidémiologistes qui tentent d'identifier les agents biologiques qui contribuent au cancer. La preuve selon les normes d'aujourd'hui nécessite un pistolet à fumer Dans ce cas, le pistolet inclut le génome viral et son expression de virus gènes dans les cellules cancéreuses. [22, 23]

Human T-cell leukimia virus I

Leucémie / lymphome à cellules T adulte (ATLL), une tumeur de lymphocytes T CD4 + est causée par le virus de la leucémie T humaine à cellules T (HTLV-I), le seul rétrovirus maintenant accepté comme étant oncogène chez l'homme. Le HTLV-I est présent dans le monde entier, et environ 10 à 20 millions de personnes seraient infectées à ce jour. Ce nombre est probablement une surestimation en raison d'un manque de distinction sérologique entre HTLV-I et HTLV-II. [24]

Le HTLV-I est particulièrement répandu dans des sites restreints, notamment le sud du Japon, les Caraïbes et le centre-ouest de l'Afrique. ATLL est répandu dans les régions où HTLV-I est courant, et on estime qu'elle développera au moins 5% des porteurs positifs pour HTLV-I au cours de leur vie**.** HTLV-I provoque également une myélopathie paralytique progressive appelée Myélopathie associée à HTLV-I ou paraparésie spastique tropicale. Ce trouble neurologique semble apparaître préférentiellement chez patients dont les haplotypes de l'antigène leucocytaire humain (HLA) ne parviennent pas à limite de charge virale. **[**25, 26]

Les données qui relient HTLV-I de manière causale à ATLL sont variées. ATLL peut se produire dans les grappes familiales. Il se caractérise par un âge moyen à début de 56 ans et s'avère rapidement fatale, 50% des patients décèdent dans les 6 mois suivant le diagnostic.214 Les patients ont généralement des anticorps protéines codées par HTLV-I, et dans 88 des 88 biopsies primaires de ATLL examiné, tous avaient des copies uniques de provirus HTLV-I intégrés. [27]

La présence du provirus de HTLV-I dans toutes les tumeurs rend probable que l'infection par le virus soit un facteur précoce, contribuant événement dans l'évolution de la tumeur. La présence d'ATLL dans la famille grappes est compatible avec les voies de transmission du HTLV-I. HTLV-I est transmis du mâle à la femelle via le sperme et de la mère à l'enfant par le lait maternel. Cette dernière voie a été démontrée de manière prospective. [27]

Human Hepatitis C virus

Le VHC est un flavivirus, indiquant qu'il est unique parmi les virus tumoraux touchant les humains. L'ARN est le seul matériel génétique. Il a été identifié en 1989 lors d'une recherche de l'agent causal d'hépatite non-A, non-B. [28]

Le VHC a été intimidant pour au moins deux raisons. Sa séquence varie chez les personnes infectées, de sorte qu'il existe six génotypes reconnus avec plusieurs sous-types parmi les patients et un spectre de quasi-espèces au sein d'un même individu infecté. Les succès des différents génotypes varient considérablement en ce qui concerne le traitement. Membres de ces quasi-espèces leur séquence varie de 1% à 2% chez un patient. En outre, jusqu'à tout récemment, aucune culture cellulaire pour le VHC n'était disponible. Les chercheurs ont déployé des efforts héroïques pour surmonter ce dernier obstacle et ont rencontré un succès partiel. [29, 30, 31]

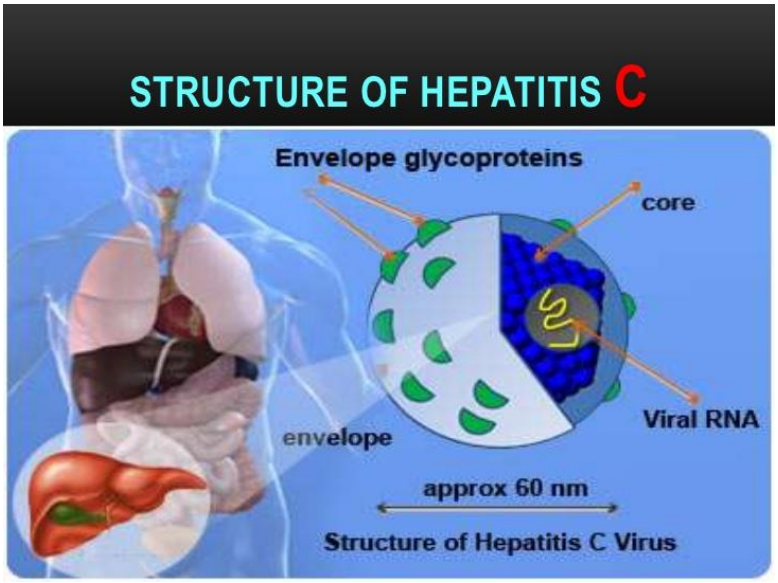


Figure.I.3 : La structure de l'hépatite C. [36]

Kaposi sarcoma herpesvirus

Le KSHV peut être transmis sexuellement, comme en témoigne sa prévalence dans une population liée au nombre de partenaires sexuels de son membres. Son mode de transmission le plus fréquent est la salive. Le SHVH est également transmis par les toxicomanes par voie intraveineuse ; 30% de ce groupe sont infectés dans certaines régions de la Chine. Sa prévalence dans le monde est clairement non uniforme aux États-Unis et en Europe du Nord, des niveaux intermédiaires autour de la Méditerranée et des niveaux élevés au Moyen-Orient et en Afrique subsaharienne Afrique. [32, 33, 34]

Bien que le SK fût une tumeur plutôt rare avant le sida épidémie, il a évolué pour devenir commun dans les régions du monde en dont les personnes sont co-infectées par le KSHV et le VIH. Le rôle immunosuppresseur du VIH rend probable que l'immunosuppression, ainsi que le KSHV, contribuent au développement du KS. Surtout, conduit à une régression de la tumeur chez les patients atteints de SK. Ces observations indiquent que l'immunosuppression contribue probablement non seulement au développement, mais également au maintien de la SK, ainsi qu'à l'infection par le KSHV. La multithérapie a également entraîné une diminution de l'incidence de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens liés au sida, ainsi qu'une augmentation de la tolérance à l'égard de leur traitement par chimiothérapie. [35, 36, 37]

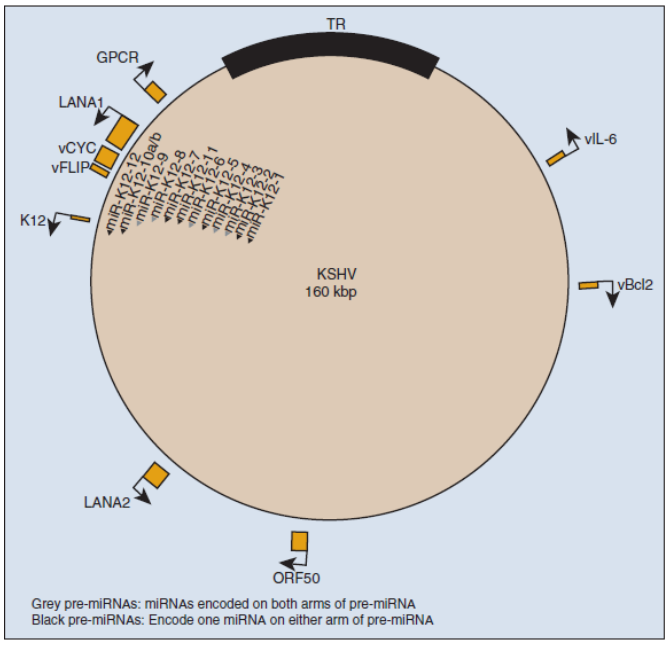


Figure.I.4 : carte génomique du Kaposi sarcoma herpes virus (KSHV). [36]

Merkel cell polymavirus

L'association de virus à des tumeurs malignes liées au SIDA a conduit Chang et ses collègues à la recherche d'un virus associé à un second Tumeur maligne liée au SIDA, carcinome à cellules de Merkel (MCC). Ce cancer de la peau, rare mais très agressif, survient chez les personnes âgées et chez les patients immunodéprimés et immunodéficients, souvent dans les régions du corps exposées au soleil. Dans la population en général, plus du tiers des patients atteints de MCC mourront de leur cancer ; chez les patients immunodéprimés, le pourcentage atteint plus de 50%. Le MCC se distingue par un modèle unique d'expression de marqueurs neuroendocriniens et spécifiques à l'épithélium exprimés dans les cellules de Merkel, qui sont des cellules mécanoréceptrices spécialisées au sein de l'épithélium qui transduisent les stimuli mécaniques de la peau. Feng et ses collègues ont utilisé une approche DTS (Digital Transcriptome Subtraction) de pointe pour identifier les séquences non humaines présentes dans les MCC. [38, 39, 40, 41, 42]

Soustraction in silico des transcriptions de l'hôte pour divulguer les séquences non humaines présentes dans un échantillon. À l'aide de DTS, Feng et ses collègues ont identifié des séquences non humaines dans quatre échantillons de MCC qui présentaient une similarité mais n'étaient pas identiques aux grands antigènes tumoraux de polyomavirus humains précédemment identifiés, ce qui a conduit à un clone complet d'un nouveau polyomavirus qu'ils ont appelé le polyomavirus des cellules de Merkel (MCPyV). Le MCPyV est présent dans environ 80% des cas de MCC. Comme d’autres polyomavirus humains, le MCPyV possède un génome circulaire à ADN double brin contenant une région de réplication bien conservée et une région de contrôle de la transcription, ainsi que des cadres de lecture ouverts codant pour antigènes tumoraux sur un brin et protéines de capside VP1, VP2 et VP3 sur l'autre brin. [42, 43, 44]

- **Le tabagisme** Le tabagisme a été appelé le facteur environnemental le plus important contribuant à la mort prématurée aux États-Unis. Le tabagisme, en particulier celui des cigarettes, a été impliqué dans le cancer de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du pancréas, de la vessie et, plus important encore, dans environ 90% des décès par cancer du poumon. [2]

- **Consommation d'alcool** L'abus d'alcool seul augmente le risque de carcinome de l'oropharynx (à l'exclusion des lèvres), du larynx et de l'œsophage et, par l'apparition d'une cirrhose alcoolique, du carcinome hépatocellulaire. Ensemble, l'alcool et le tabac augmentent de manière synergique le risque de cancers des voies respiratoires supérieures et du tube digestif. [2]

- **Régime** Bien que les facteurs alimentaires précis qui influent sur le risque de cancer restent un sujet de débat, une grande variation géographique dans l'incidence du carcinome colorectal, du carcinome de la prostate et du carcinome du sein a été attribuée aux différences de régime. [2]

- **Obésité** Étant donné qu'une épidémie d'obésité aux États-Unis se propage à d'autres régions du monde (chapitre 9), il est à craindre que ce poids soit fortement associé au risque de cancer. Globalement, les personnes les plus obèses de la population américaine ont des taux de mortalité plus élevés de 52% (hommes) à 62% (femmes) dus au cancer que leurs homologues plus minces ; Il en résulte qu'environ 14% des décès par cancer chez les hommes et 20% chez les femmes peuvent être attribués à l'obésité. [2]

- **Histoire de la reproduction** Il existe de fortes preuves qu'une exposition cumulative tout au long de la vie à la stimulation par les œstrogènes, en particulier si la progestérone ne l'oppose pas, augmente le risque de cancers du sein et de l'endomètre, des tissus qui sont sensibles à ces hormones. En effet, on pense que certaines des différences d'incidence du cancer du sein observées dans le monde sont liées aux mœurs culturelles qui affectent le moment et le nombre de grossesses qu'une femme a au cours de sa vie. [2, 4]

- **Carcinogènes environnementaux** Il n'existe aucune pénurie d'agents cancérogènes environnementaux bien caractérisés : ils se cachent dans l'environnement ambiant, sur le lieu de travail, dans les aliments et dans les pratiques personnelles. Les personnes peuvent être exposées à des facteurs cancérogènes lorsqu'elles vont à l'extérieur (par exemple, rayons ultraviolets [UV], smog), boivent de l'eau de puits (par exemple, l'arsenic, en particulier au Bangladesh), certains médicaments (par exemple, le méthotrexate), se rendent au travail (par exemple, l'amiante), ou même en se prélassant à la maison (par exemple, de la viande grillée, un régime riche en graisses, de l'alcool). [2, 4]

  Il semble que presque tout ce que l'on fait pour gagner sa vie ou pour le plaisir engraisse, est immoral, illégal ou, pire encore, cancérigène !

I-3 Âge

Malheureusement, les enfants ne sont pas épargnés. Le cancer représente un peu plus de 10% de tous les décès chez les enfants de moins de 15 ans aux États-Unis, juste derrière les accidents. Cependant, les types de cancers qui prédominent chez les enfants sont très différents de ceux observés chez les adultes. Les carcinomes, la catégorie générale la plus commune de tumeur chez les adultes, sont extrêmement rares chez les enfants. Au lieu de cela, la leucémie aiguë et les néoplasmes distinctifs du système nerveux central sont responsables d'environ 60% des décès par cancer chez l'enfant. Les tumeurs courantes de la petite enfance et de l'enfance comprennent les soi-disant petites tumeurs à cellules bleues rondes telles que le neuroblastome, la tumeur de Wilms, le rétinoblastome, les leucémies aiguës et les rhabdomyosarcomes. [2, 4]

I-4 Les Conditions prédisposantes acquises

Divisé en inflammations chroniques, lésions précurseurs et états d'immunodéficience. Les troubles inflammatoires chroniques et les lésions précurseurs recouvrent un ensemble divers de conditions qui sont toutes associées à une réplication cellulaire accrue, ce qui semble créer un sol «fertile» pour le développement de tumeurs malignes. En effet, des tours répétés de division cellulaire peuvent être nécessaires pour la transformation néoplasique, dans la mesure où les cellules en prolifération sont les plus importantes. [4]

Conditions pathologiques	Néoplasme associé	Agent étiologique
Asbestose, silicose	Mésothéliome, cancer du poumon	Fibres d'amiante, particules de silice
Maladie inflammatoire de l'intestin	Cancer colorectal	
Pancréatite	Cancer du pancréas	Alcoolisme, mutations germinales (par exemple, dans le gène trypsinogène)
Cholécystite chronique	Cancer de la vésicule biliaire	Acides biliaires, bactéries, calculs vésiculaires
Gastrite / ulcères	Adénocarcinome gastrique, Lymphome MALT	Helicobacter pylori
Hépatite	Cancer hépatocellulaire	Virus de l'hépatite B et / ou C
Ostéomyélite	Carcinome dans les sinus drainants	Infection bactérienne
Cervicite chronique	Carcinome cervicale	Papillomavirus humain
Cystite chronique	Cancer de la vessie	Schistosomiase

Tablau.I.1 : États inflammatoires chroniques et cancer [4]

États d'immunodéficience et cancer, Les patients immunodéficients, et en particulier ceux qui présentent un déficit en immunité à cellules T, présentent un risque accru de cancers, en particulier ceux causés par des virus oncogènes. Ces tumeurs associées à des virus comprennent principalement des lymphomes, mais également certains carcinomes et même certains sarcomes et proliférations analogues à des sarcomes. [4]

I-5 La Prédisposition Génétique Et Interactions Entre Les Facteurs Environnementaux Et Hérités

Dans certaines familles, le cancer est un trait héréditaire, généralement dû à des mutations de la lignée germinale d'un gène suppresseur de tumeur. Que dire de l'influence de l'hérédité sur les néoplasmes malins sporadiques, qui constituent environ 95% des cancers aux États-Unis ? Tandis que les preuves suggèrent que ces cancers sont en grande partie imputables à des facteurs environnementaux ou à des conditions prédisposantes acquises, l'absence d'antécédents familiaux n'excluant pas une composante héréditaire. Il est généralement difficile de distinguer les contributions héréditaires et non héréditaires, car ces facteurs interagissent souvent. [5]

L'interaction entre facteurs génétiques et non génétiques est particulièrement complexe lorsque le développement de la tumeur dépend de l'action de facteurs contributifs multiples.

I-6 Le rôle des modifications génétiques et épigénétiques

Les preuves des origines génétiques du cancer se sont accumulées pendant plusieurs décennies. Cependant, on ne fait que commencer à rendre compte de l'ampleur de ces aberrations génétiques, rendue possible par les progrès technologiques du séquençage de l'ADN et d'autres méthodes permettant d'analyser l'ensemble du génome des cellules cancéreuses. La complexité de ces données est décourageante et les messages qui y sont cachés ont encore entièrement décodés, mais certains «thèmes génomiques» ont probablement émergé qui sont probablement pertinents pour chaque cancer. [5, 6]

- **Les dommages génétiques non létaux sont au cœur de la cancérogenèse :** Les dommages initiaux (ou mutations) peuvent être causés par des expositions environnementales, peuvent être hérités de la lignée germinale ou peuvent être spontanés et aléatoires. Le terme environnement, utilisé dans ce contexte, désigne mutation acquise causés par des agents exogènes, tels que des virus ou des produits chimiques, ou par des produits endogènes du métabolisme cellulaire. [5, 6]

- **Une tumeur est formée par l'expansion clonale d'une cellule précurseur unique ayant subi des dommages génétiques (c'est-à-dire que les tumeurs sont clonales)** : Les altérations de l'ADN sont héréditaires et sont transmises aux cellules filles. Ainsi, toutes les cellules d'une tumeur individuelle partagent le même ensemble de mutations présentes au moment de la transformation. [5, 6]

I-7 types de cancers

I-7-1 cancer du sein

L'homme et la femme possèdent des seins, mais ils ne sont normalement bien développés que chez la femme. Les seins sont les structures superficielles les plus saillantes de la paroi thoracique antérieure, spécialement chez la femme. Les seins sont constitués de tissu glandulaire et de tissu de soutien fibreux, et le tout entouré de tissu adipeux et parcouru par des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs. [45]

Anatomie du sein

L'extrémité du sein est soulevée, pigmentée et dépourvue de poils et de glandes. Elle forme le mamelon, qui comporte une série d'orifices très rapprochés menant aux conduits lactifères, d'où s'écoules le lait. Le cercle de peau pigmentée entourant le mamelon est appelé aréole. Celle-ci doit son apparence rugueuse aux glandes sébacées modifiées qu'elle contient les ligaments suspenseurs du sein qui retiennent le sein sont constitués de bandes de tissu conjonctif situées entre la peau et le fascia profond. [46]

Située à l'intérieur du sein, la glande mammaire est en fait une glande sudoripare modifiée qui produit du lait à l'intérieur de chaque glande mammaire se compose de 15 à 20 lobes ou compartiments séparés par une masse variable de tissu adipeux. Chaque lobe se subdivise en compartiments plus petits, appelés lobules, qui renferment les alvéoles de la glande mammaire. [45]

Le lait secrété passe des alvéoles de la glandes mammaire a une série de tubules secondaire, appelés conduits intra lobulaires et conduits intra lobaire. Près du mamelon, les conduits intra lobaires s'élargissent pour former le sinus lactifères. [45]

Ces derniers font office de réservoirs pouvant emmagasiner une certaine quantité de lait avant que celui-ci passe finalement dans un conduit lactifère. Chaque conduit lactifère achemine le lait d'un lobe vers l'extérieur (figure.I.5). [47]

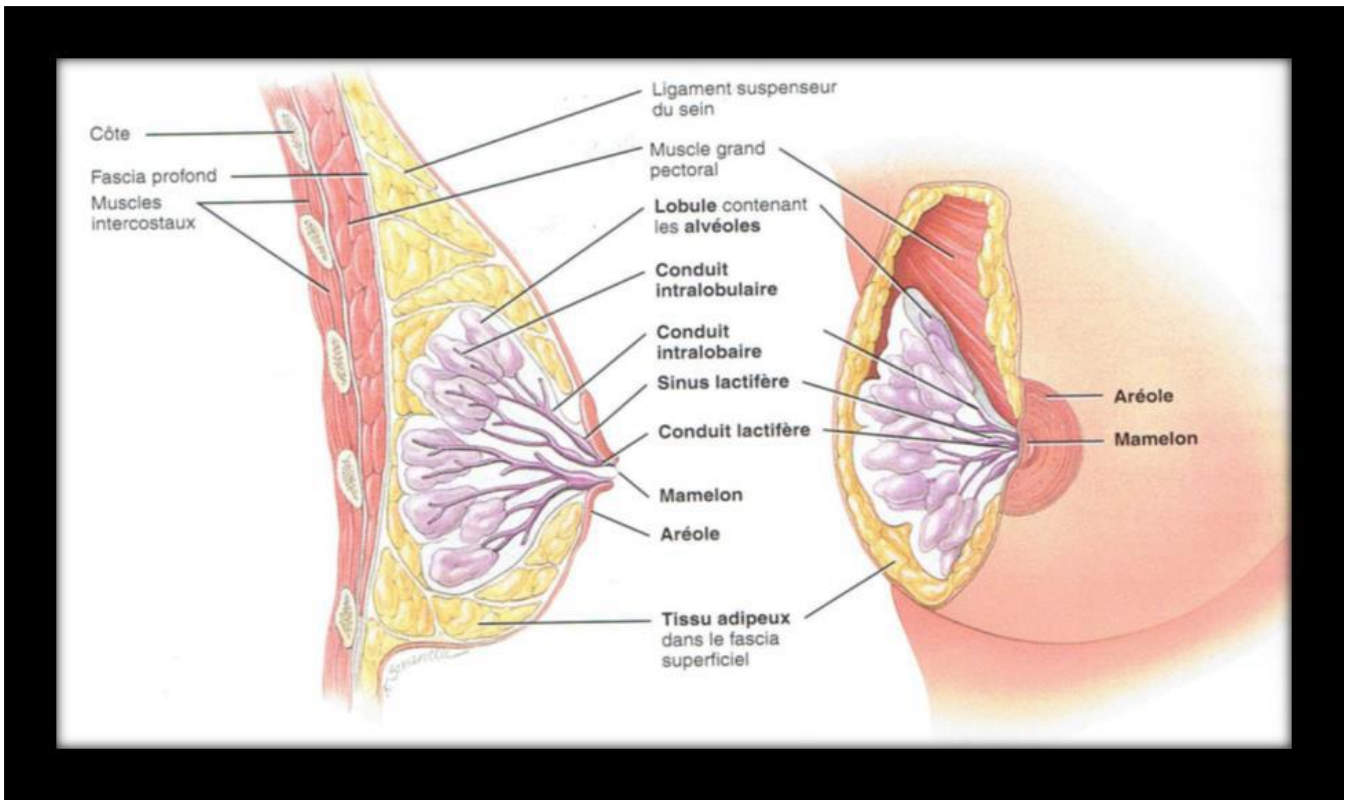


Figure.I.5 : Anatomie de la glande mammaire. [47]

Physiologie du sein

La fonction principale du sein est de fabriquer du lait lors de la lactation. La fabrication du lait a lieu dans les lobules mammaires. Le lait est ensuite évacué par le système galactophorique jusqu'au mamelon. Chaque lobule mammaire est constitué d'un regroupement d'acini. Chaque acinus est bordé par une lame basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales, appelées encore luminales car elles sont au contact de la lumière des acini. Ce sont les cellules luminales qui fabriquent le lait. [47]

Epidémiologie

Le CS se réfère à la croissance erratique et la prolifération des cellules qui proviennent du tissu mammaire. Il existe plusieurs types de tumeurs qui peuvent se développer dans différentes zones du sein. La plupart des tumeurs sont le résultat de changements bénins (non cancéreux) dans le sein.

Par exemple, le changement fibrokystique est une maladie non cancéreuse dans laquelle les femmes développent des kystes (paquets de liquide accumulés), une fibrose (formation de tissu conjonctif cicatriciel), des bosses et des zones d'épaississement, de sensibilité ou de douleur mammaire.
La plupart des CS commencent dans les cellules qui tapissent les canaux (cancers canalaires). Certains commencent dans les cellules qui tapissent les lobules (cancers lobulaires), tandis qu'un petit nombre commence dans les autres tissus. [48]

C'est le cancer le plus courant chez les femmes dans les régions plus ou moins développés. Il est en particulier de plus en plus fréquent dans les pays en développement où la majorité des cas sont diagnostiqués à des stades avancés (OMS 2017) (Figure I.6).

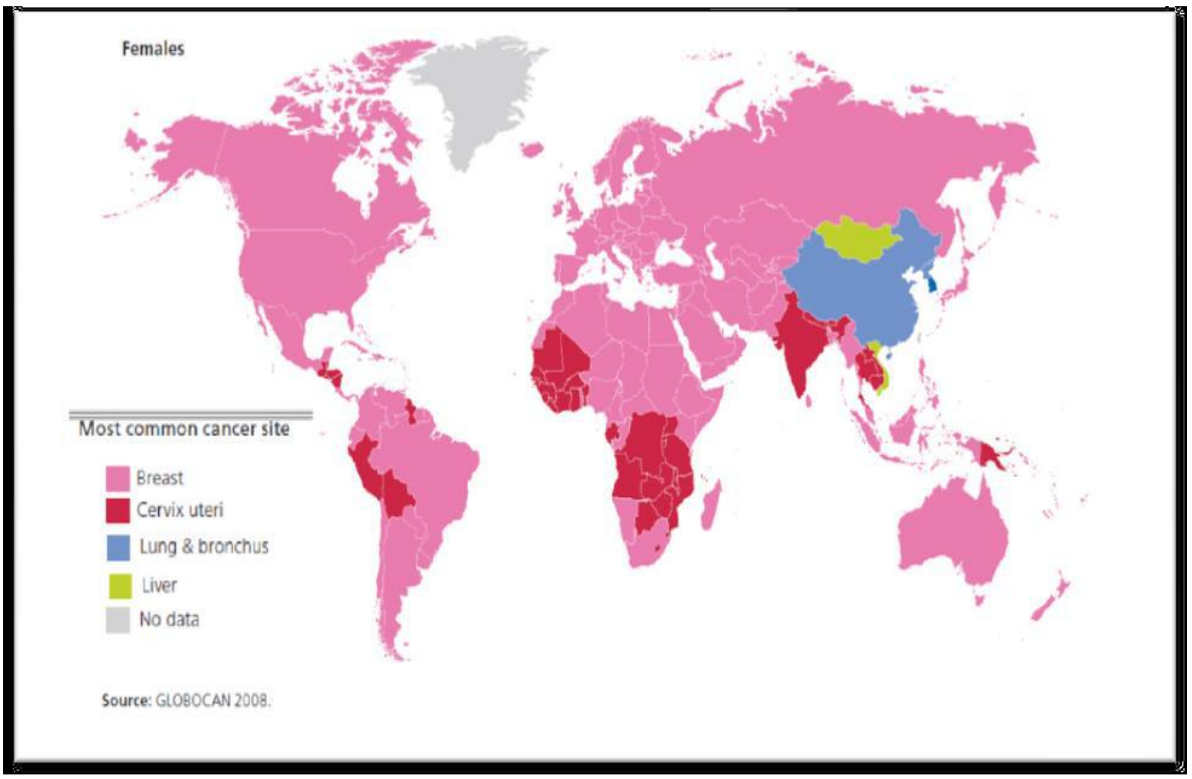


Figure.I.6 : les cancers les plus fréquents chez la femme. [48]

Au niveau mondial

- Dans le monde, 1,7 million de nouveaux cas sont estimés en 2012. Les taux d'incidence les plus élevés sont dans les pays les plus développés. 1 femme sur 8 développe un cancer du sein au cours de sa vie [48]

- l'incidence du cancer du sein est élevée et en constante augmentation, une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187pays a montré que le nombre de cancers du sein serait passé de 640.000 cas en 1980 à 1,6 millions en 2010, soit une augmentation de près de 250%. [49]

- Il existe une variabilité géographique d'incidence, plus d'un million de cas de cancer du sein surviennent chaque année, avec quelques 580.000 cas dans les pays développés (> 300/ 100.000 habitants par an) et le reste dans les pays en développement (en général < 150/100.000 habitants par an. [49]

En Algérie

Le cancer du sein, représente la première cause de mortalité chez la femme, le taux d'incidence est de 14.5 cas pour 100.000 habitants par an Selon ce taux ; il y'a 2.000 nouveaux cas chaque année les deux tiers survenant après l'âge de 45ans. [50]

Dans la wilaya de Médéa

le C.S occupe la 1ère place chez la femme ce qui est observé dans le tableau ci-dessous ,ce dernier représente l'effectif ainsi que le pourcentage des cancers les plus fréquents chez la femme dans la wilaya de Médéa durant l'année 2016 ou le cancer du sein prédomine devant les tumeurs du colon et rectum avec un pourcentage de 32,5%.[50]

Tableau.I.2. Répartition des taux de localisation des tumeurs les plus fréquentes chez la femme en 2016 dans la wilaya de Médéa. [45]

Localisation	Effectif	Pourcentage %
SEIN C50	151	32.5
COLON RECTUM C17-20	45	9.7
ESTOMAC C16	33	7.1
COL DE L UTERUS C53	28	6
THYROIDE C73	33	7.1
VOIS BILLIAIRE C23	15	3.2
OVAIRE C56	12	3
CAVUM C11	10	2.2

- l'incidence du cancer du sein sur une période de 3 ans montre qu'il est en augmentation de 119 cas en 2014 à 151 en 2016**.**

femme	2014	2015	2016	National
Nombre de cas	119	161	151	18121
In brut	26.5	35 .6	33.1	54.4
In standarisé médéa	32.8	44.8	43.5	65.5

Tableau.I.3 : cancer du sein chez la femme 2014-2015-2016 Médéa. [45]

Facteurs de risques

On distingue différents types de facteurs de risque d'après :

Facteurs hormonaux

Correspondent essentiellement aux facteurs de risques liés à la vie reproductive Conditionnant la durée d'exposition du tissu mammaire aux œstrogènes. [45]

Il existe des preuves flagrantes que le taux d'estrogène joue un rôle crucial dans l'augmentation des risques de cancer du sein par divers mécanismes :

- En stimulant la prolifération des cellules épithéliales mammaires, ils favorisent les erreurs de réplications au cours des mitoses et augmentent ainsi la probabilité d'émergence de clones cellulaires anormaux, via la modulation de l'expression et de l'activité de régulateurs clés du cycle cellulaire tels que les kinases cycline-dépendantes, cycline D1, c-Myc ou encore pRb. [45]

- Ils produisent des métabolites génotoxiques capables de se fixer sur l'ADN et de perturber le fonctionnement cellulaire. (Figure I.7)

- La figure montre que Les oestrogènes agissent selon deux voies ; une première voie, promotrice, impliquant le récepteur des oestrogènes et une augmentation de la croissance des cellules exposées, et, une deuxième voie, " initiatrice ", impliquant les métabolites toxiques de l'E2. Ces composés peuvent être éliminés de l'organisme ou endommager les structures cellulaires, en formant des adduits avec l'ADN ce qui augmente les risques de tumorigenèse mammaire. [45]

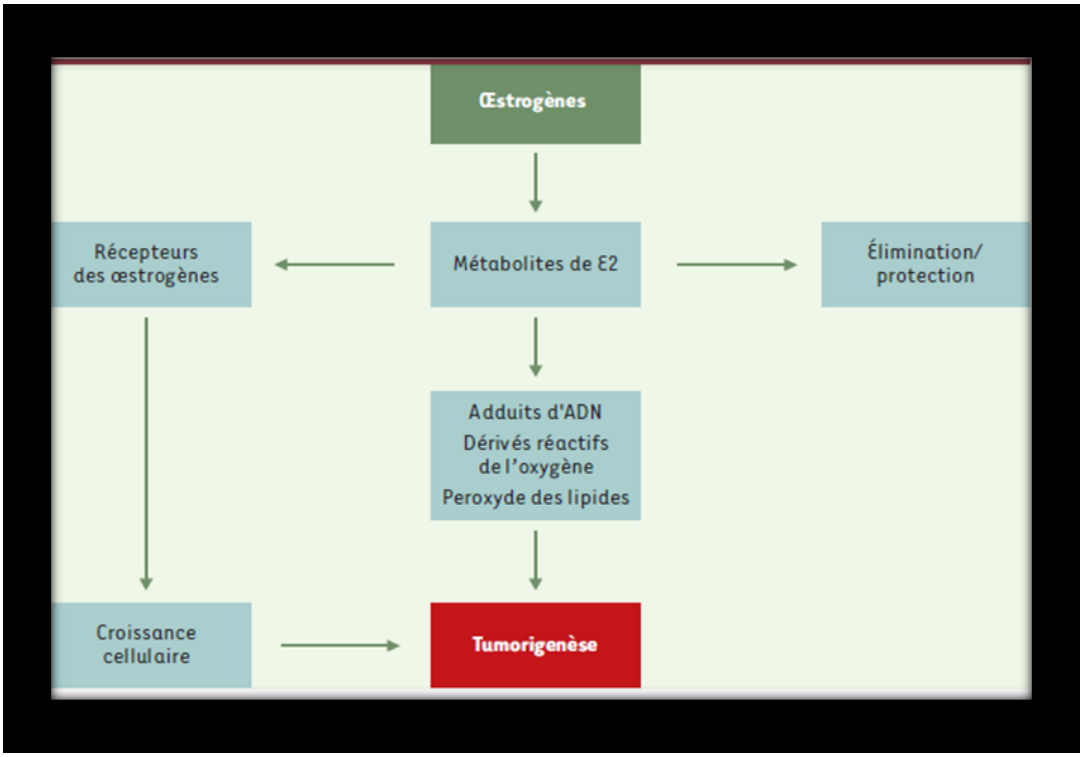


Figure.I.7 : Modèle impliquant les oestrogènes dans la tumorigenèse des tissus. [45]

Contraceptifs oraux

La consommation d'hormones exogènes a été reconnue comme cancérogène par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC). En effet, ce risque serait augmenté de près de 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. [51]

Chez les jeunes femmes en âge de procréer, une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. (Collaborative group on hormonal factors in breast. [51]

Traitement hormonal substitutif

Ce risque variait avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35%. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour1000. [51]

Facteurs Liés à la Reproduction

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. [52, 53]

Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation. [53]

Allaitement naturel

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le Risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont Possibles. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'oestrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux E2 et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogénèse mammaire. [54]

Facteurs liés à l'âge

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80ans. L'âge moyen du diagnostic est de 61 ans avec un pic entre 60 et 69 ans. Par contre il est exceptionnel avant 25 ans et très rare avant 30 ans. Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune. Selon le professeur Bendib, sur une série de 683 cas traités en 2003 au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, 40,4% des sujets atteints de cancer du sein ont moins de 50 ans. [54]

Facteurs liés à l'alimentation

Les facteurs nutritionnels concernent les apports alimentaires tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Ainsi l'équipe de Taylor et Francis group soulignent une relation inverse entre une consommation régulière de fruits et de légumes et le risque de carcinogénèse. Plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer leur effet protecteur. [55]

L'indole-3-carbinol (I3C) et le diindolylmethane, des phyto-nutriments qui ne sont ni des vitamines, ni des minéraux, mais se trouvent naturellement dans les aliments du règne végétal (légumes) sont reconnus comme de puissants antioxydants. Ils auraient la propriété de modifier le métabolisme des oestrogènes et ainsi réduire le risque de cancer du sein [55]

Mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogenese mammaire

Une origine multifactorielle

La cancérogenèse mammaire est un phénomène multifactoriel, impliquant plusieurs gènes, dans les formes héréditaires (anomalies génétiques constitutionnelles) comme dans les formes sporadiques (anomalies génétiques somatiques). Les modifications les plus fréquemment décrites dans le cancer du sein sont des amplifications d'oncogènes, et des mutations ou délétions de suppresseurs de tumeurs. Comme toute tumeur solide, l'hétérogénéité des cancers du sein implique qu'il existe plusieurs voies menant à la carcinogenèse mammaire avec des étapes différentes. [45, 56]

Le cancer solide n'est pas un état statique, mais un processus pathologique évolutif dans lequel les cellules cancéreuses en mutation ne prennent l'ascendant sur les autres que si leur modification leur confère un avantage sélectif. [45]

Les anomalies génétiques

L'étiologie des cancers du sein n'est pas totalement élucidée mais probablement multiple, c'est un cancer multigénique, multifactoriel, hétérogène à l'arrivée du fait de l'instabilité génique. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques. [57]

I-7-2 Cancer du poumon

Bien que les cas de tumeurs malignes pulmonaires remontent à l'antiquité, le cancer est en grande partie une maladie de l'homme moderne. Avant 1900, les cancers du poumon étaient considérés comme «une question de curiosité médicale sans aucune influence sur la médecine et trop rare pour avoir une importance pratique réelle». Au milieu du XXe siècle, à la suite de l'introduction de médicaments bon marché et de masse Cigarettes produites, cependant, le cancer du poumon était devenu épidémique et fermement établi comme la principale cause de décès par cancer en Amérique du Nord et en Europe. Il ne faut pas oublier que le cancer du poumon est potentiellement l'un des cancers les plus évitables qui affecte l'homme. Sa cause principale est la fumée de tabac. [58, 59]

Épidémiologie

Le cancer du poumon était une maladie rare au début du 20^{e} siècle, mais a ensuite commencé une épidémie à dépasser de loin tous les autres cancers en nombre et en taux de mortalité. Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité liée au cancer avec environ 244 180 nouveaux cas et 164 770 décès anticipés en 2012. Le cancer du poumon est relativement rare chez les personnes de moins de 40 ans, mais son taux augmente régulièrement jusqu'à l'âge de 80 ans et diminue ensuite progressivement ; la probabilité projetée de développer un cancer du poumon au cours de la vie est estimée à environ 8% chez les hommes et à environ 6% chez les femmes. L'incidence du cancer du poumon varie selon les groupes raciaux et ethniques, les taux d'incidence ajustés sur l'âge les plus élevés étant observés chez les hommes afro-américains (Figure.I.8). [60]

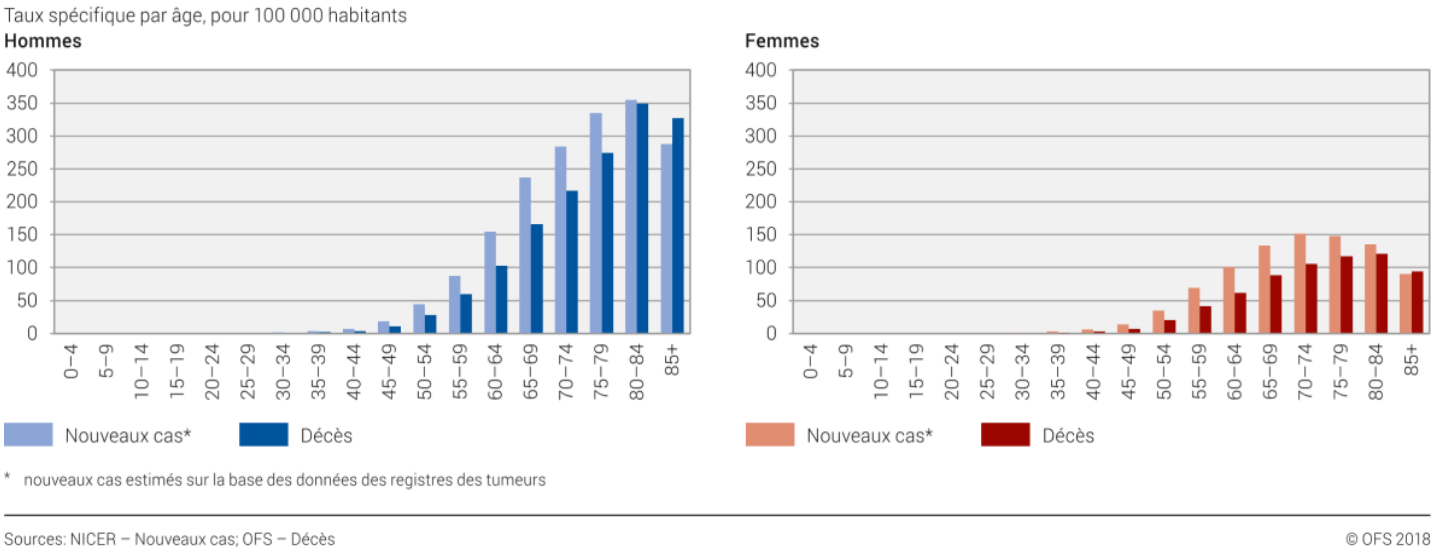


Figure.I.8 : cancer du poumon selon l'âge de 2011 à 2015. [61]

En France en 2012, on estime à 28 211 les nouveaux cas chez les hommes et 11 284 chez les femmes, pour un nombre de décès de 21 326 et 8 623. L'incidence ajustée sur l'âge montre une stabilité de chez les hommes entre 1980 et 2012, avec une tendance récente à la baisse, et une augmentation chez les femmes. Le risque de décès par cancer a baissé chez les hommes et fortement augmenté chez les femmes. L'incidence des adénocarcinomes a augmenté entre 1980 et 2012 pour

les 2 sexes, devenant le premier type histologique. La survie est péjorative quelle que soit l'histologie. Le stade et l'âge sont des facteurs pronostiques majeurs. [61]

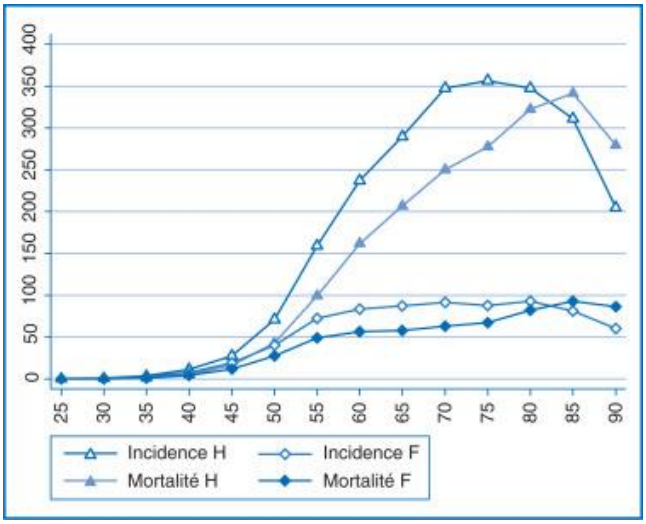


Figure.I.9 : Epidémiologie du cancer du poumon en France incidence, mortalité et survie. [61]

Facteurs de risque

La cause de la grande majorité (80%) des cancers du poumon est la cigarette. Il existe une compilation massive de preuves scientifiques des études épidémiologiques menées dans le monde entier depuis les Années 1950 démontrant le lien entre le tabagisme et le cancer du poumon. [62]

Les recherches épidémiologiques ont également révélé que plusieurs autres facteurs ont été impliqués en tant que causes du cancer du poumon, bien qu'aucune quantité de tabac. Il a été démontré que les fumeurs de cigarettes avaient fortes augmentations du risque de cancer du poumon. Un séquençage en profondeur récent étude a suggéré qu'une mutation génétique est induite pour chaque 15 cigarette fumée. De nombreuses enquêtes montrent généralement 10 fois ou plus grande augmentation du risque de ce cancer chez les fumeurs comparés avec ceux qui n'ont jamais fumé. L'une des plus grandes études est l'étude de cohorte prospective de l'American Cancer Society portant sur plus de 1 million d'Américains dans lesquels une augmentation de plus de 20 fois de poumon cancer a été observé chez les hommes qui fumaient actuellement au début du suivi au début des années 1980. [62, 63]

Les risques de cancer du poumon sont plus faibles chez les personnes qui arrêtent de fumer que chez ceux qui continuent à fumer. La réduction des risques indiquer que cesser de fumer est bénéfique (et inversement que continuer à fumer est nocif). Le risque chez les anciens fumeurs est en moyenne inférieur à la moitié de celui de ceux qui continuent à fumer. Dans l'étude de cohorte de l'American Cancer Society citée ci-dessus, le nombre de cancers du poumon chez les anciens fumeurs était neuf fois plus élevé que chez les hommes qui n'avaient jamais fumé, par rapport à un excès de 20 fois supérieur chez les personnes qui continuaient de fumer. La taille de la réduction du risque augmente à mesure que la personne arrête de fumer, bien que généralement même les anciens fumeurs de longue date présentent des risques plus élevés de cancer du poumon que ceux qui n'ont jamais fumé. [62, 63]

Etant donné le lien indéniable entre la cigarette et les poumons cancer, il incombe aux médecins de promouvoir l'abstinence du tabac et d'aider les patients qui fument à arrêter de fumer. Cesser de fumer, même à un âge avancé, peut réduire le risque de cancer du poumon, et s'arrêter avant l'âge moyen permet d'éviter plus 90,3% du risque attribuable au tabac. En revanche, le simple fait de «réduire le volume» présente peu d'avantages pour la santé. L'abandon du tabac associé au cancer du poumon est associé à une survie améliorée, avec moins d'effets secondaires du traitement, et une amélioration générale de la qualité de la vie. On oublie souvent que le tabagisme modifie le métabolisme de nombreux médicaments de chimiothérapie, ce qui peut avoir des effets néfastes sur la toxicité et les avantages thérapeutiques des agents. [64, 65]

Biologie de cancer du poumon

Les cellules épithéliales sont inconnues dans la grande majorité des cas. Cependant, il est clair que l'exposition à des cancérogènes environnementaux, tels que ceux dans la fumée de tabac ou les fibres d'amiante, induisent ou facilitent la transformation (composante extrinsèque). [66, 67]

La contribution du cancérigène extrinsèque lors de la transformation est modulé par les variations génétiques dans les gènes (composant intrinsèque) qui affectent des aspects du métabolisme des cancérogènes, telles que la conversion de procarcinogènes en cancérogènes et leur inactivation ultérieure. [66, 67]

Ces variations génétiques se produisent à une fréquence relativement élevée dans la population. Leur contribution au risque de cancer du poumon d'un individu est généralement faible, mais en raison de la fréquence de leur population, leur impact global sur le risque de cancer du poumon pourrait être élevé. Des études épidémiologiques suggèrent en outre qu'il existe une prédisposition familiale au cancer du poumon indépendante de l'exposition à la fumée du tabac. [66, 67]

I-7-3 Cancer du foie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent de tous les cancers du foie, et est un problème majeur de santé publique dans le monde entier. Une grande quantité d'investigation a été concentrée sur la gestion optimale de cette maladie, en particulier pour le développement de nouvelles thérapies systémiques. Néanmoins, les seules modalités thérapeutiques curatives restent la résection chirurgicale et la greffe de foie. [68]

Épidémiologie

HCC est la sixième tumeur maligne la plus répandue dans le monde et est responsables de 600 000 décès par an. Environ 82% des cas se produisent dans les pays en développement, avec 55% en Chine seulement, causant par le virus de l'hépatite B (VHB). La transmission du VHB se produit à la fois verticalement et horizontalement. Aux États-Unis, l'incidence et la mortalité du CHC continuent d'augmenter. Selon l'American Cancer Society et la base de données de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER), 28 720 nouveaux diagnostics de cancer primitif du foie et de cholangio carcinome intrahépatique et 20 550 décès dus à ces maladies devraient se produire

en 2012. Les pays de l'Europe du Sud de la Incidence élevée de CHC dans le bassin méditerranéen, principalement en raison de virus de l'hépatite C (VHC) et consommation d'alcool. [68, 69]

Dans le monde entier, le CHC est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un rapport allant de 1,5 à 11. L'homme à la femme Ce ratio est encore accru dans les zones à haut risque. Cette disparité est une conséquence des effets différentiels des androgènes et des œstrogènes sur les hépatocytes. [68, 70, 71]

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés en tant qu'agents responsables du CHC. Bien que la plupart des patients présentent un facteur de risque, tous les agents ont été d'agir en synergie comme dans le cas de l'hépatite, de l'alcool et du diabète. [72]

Hépatite virale

Les hépatites virales, principalement le VHB et le VHC, sont les principaux facteurs de risque pour HCC dans les populations asiatiques et occidentales, respectivement. Le VHB est un Virus à ADN pouvant perturber les principaux oncogènes régulateurs de l'hôte génome par mutagenèse par insertion. Inflammation chronique parce que de la réponse immunitaire de l'hôte peut également déstabiliser le génome, permettant ainsi l'accumulation de mutations transformâtes conduisant à HCC. [72]

Dans le cas du VHC, un virus à ARN, l'hépato carcinogenèse est entraînée par des dommages oxydatifs de l'ADN et une inflammation, ce qui donne lieu la cirrhose et, éventuellement, le CHC, dans un processus qui peut prendre de 10 à 30 ans à développer chez 5% des patients infectés par le virus VHC à un moment donné. [72]

L'alcool

La consommation excessive d'alcool est un facteur de risque bien connu pour HCC. L'hépatocarcinogenèse résulte de l'hépatotoxicité directe Les effets de l'alcool et le développement de la cirrhose alcoolique. [73]

Troubles métaboliques

Obésité morbide, diabète sucré et stéatohépatite non alcoolique résultante sont tous des facteurs de risque indépendants pour l'hépatocarcinogenèse. Le syndrome métabolique est associé à une résistance à l'insuline périphérique et régulation positive de l'insuline / du facteur de croissance analogue à l'insuline - récepteur (IGF1IGF – 1R). L'hémochromatose héréditaire est une affection commune métabolisme héréditaire dans les pays du nord de l'Europe avec risque de contracter le CHC de 20 à 220 fois plus élevé. Les troubles associés au développement du CHC incluent les α1-déficit en antitrypsine, plus plusieurs autres. [74]

Expositions environnementales

Aflatoxine, produite par le champignon Aspergillus, qui contamine le grain produit, est un facteur de risque reconnu pour développer le HCC dans l'Afrique saharienne et Asie du sud-est. La cancérogenèse se produit à la suite des mutations suppresseurs de tumeurs p53 à la suite de la transversion de la glycine (G) à la thréonine (T) au codon La consommation de bétel est une pratique populaire dans plusieurs pays asiatiques.des pays. Le principal ingrédient cancérigène dans le bétel quid est l'arecoline alkaloid. Des modèles murins ont montré que la toxicité se produit par immunosuppression, lésion structurale des hépatocytes

et suppression d'antioxydants. Eau contaminée dans des régions de Chine rurale avec des microcystines, un hépatotoxine de l'algue bleu-vert, peut provoquer le CHC en augmentant le taux d'oxydation. Dommages à l'ADN20 et induction de l'apoptose en augmentant l'expression de p53 et de Bax tout en supprimant l'expression de Bcl-2. [75]

Pathologie et voies de propagation

Le CHC est une tumeur maligne dérivée des hépatocytes. Grossièrement, Les CHC associés à la cirrhose du foie se présentent souvent sous forme de tumeurs expansives avec une capsule fibreuse et des septa intratumoraux ; En revanche, les tumeurs apparaissant dans le foie non cirrhotique ont tendance à atteindre une taille massive et peuvent ne pas être encapsulées (Fig.I.10).[75]

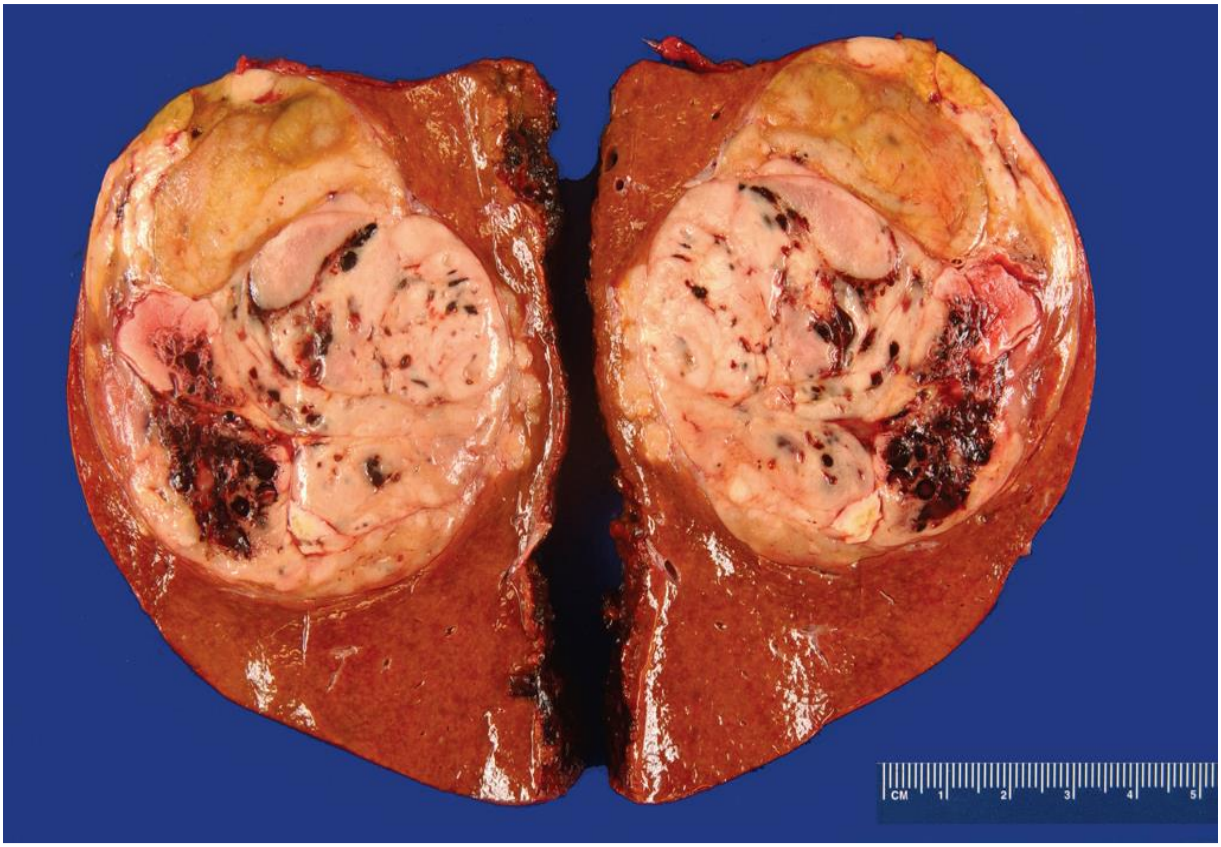


Figure.I.10 : Un carcinome hépatocellulaire formant une maladie bien circonscrite masse et présentant un aspect panaché sur la surface coupée. Remarquez la présence de petites extensions nodulaires de la tumeur dans le foie adjacent parenchère. [9]

Manifestation clinique

Bien que la majorité des patients présentent une maladie locorégionale, de nombreux patients présentent initialement une maladie de stade IV ou développent des métastases à un moment ultérieur. Les récidives postopératoires sont soit intrahépatiques ou extrahépatique, avec les sites les plus communs de métastases extrahépatiques étant le poumon, les ganglions lymphatiques rétropéritonéaux et les os. Clinique manifestations peuvent inclure malaise, anorexie, douleurs abdominales, plénitude abdominale due à une ascite ou à un effet de masse, ou à une perte de poids.

Douleur abdominale aiguë et distension provoquées par la spontanéité La rupture d'une tumeur superficielle avec hémopéritoine résultant est une présentation commune du CHC dans les zones à forte prévalence. [76]

Cet événement potentiellement fatal est une urgence médicale qui justifie une intervention précoce reconnaissance et prise en charge. Comme la majorité des cas de CHC surviennent chez des patients atteints de cirrhose sous-jacente, toute aggravation de la fonction hépatique chez un patient atteint d'une cirrhose précédemment diagnostiquée doit donner lieu à une évaluation du CHC occulte. Si une lésion hépatique est découverte, le patient doit être informé des antécédents d'hépatite et des facteurs de risque d'acquisition de l'hépatite (telle qu'une transfusion sanguine), de l'abus d'éthanol ou des antécédents familiaux de maladies métaboliques telles que l'hémochromatose ou le déficit en α1-antitrypsine. Qui sont tous des facteurs de risque pour le développement du HCC. [76]

I-7-4 Cancer du l'estomac

Au moment du diagnostic, les cancers gastriques sont localisés et chirurgicaux résécable chez environ 50% des patients ; cependant, les métastases nodales régionales ou l'invasion directe d'organes ou de structures environnantes sont fréquemment rencontrés et empêchent la guérison par la chirurgie seule chez de nombreux patients. Les analyses des modèles de rechute après complète résection chirurgicale démontrent que la rechute ultérieure du cancer est commune dans le lit tumoral et les régions nodales, ainsi que systémique. [77]

Pour les patients atteints d'une maladie localement avancée qui semble non résécable pour guérir, plusieurs options de traitement semblent avoir un impact favorable sur le contrôle des maladies et la survie. Ces options incluent le principal externeradiothérapie par faisceau (EBRT) plus chimiothérapie concomitante, résection maximale plus radiothérapie peropératoire (IORT), et chimiothérapie préopératoire ou chimioradiothérapie avant résection. Les résultats de ces approches seront résumés et la conception des essais futurs sera discutée. [77]

Epidémiologie

En 2012, le cancer de l'estomac avait une incidence attendue dans les États-Unis sur 21 320 cas et un nombre prévu de 10 540 décès. Les taux de mortalité par cancer gastrique ajustés sur l'âge ont nettement diminué aux États-Unis depuis 1930 d'environ 28 à 2,3 chez 100 000 femmes et de 38 à 5,2 sur 100 000 hommes. Parmi les 45 pays dans lesquels les taux de mortalité ajustés sur l'âge pour le cancer gastrique étaient comparées pour 2000, les États-Unis se classaient à la 45ème place Le Kirghizistan occupe la première place pour les deux hommes (47,0%). sur 100 000) et les femmes (18,9 sur 100 000). [77]

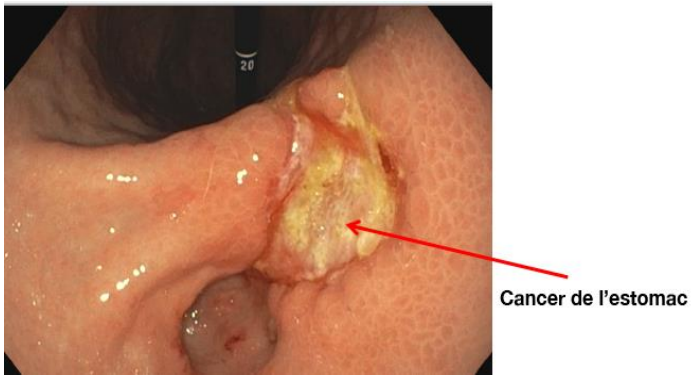


Figure.I.11. Cancer gastrique. [78]

L'anatomie de l'estomac

L'estomac est la portion dilatée du tube digestif, qui fait suite à l'œsophage abdominal au niveau du cardia et se termine par le duodénum au niveau du pylore. [78]

L'estomac est un organe thoraco-abdominal, il occupe l'étage sus-mésocolique et la loge sous phrénique gauche comprise entre :

- En haut : le diaphragme et le lobe gauche du foie.
- En bas : le colon transverse et son méso.
- En dedans et à droite : la région coeliaque de Luschka.

En grande partie sous thoracique, il se projette sur l'hypochondre gauche, et sur l'épigastre :

- Ses 2/3 supérieurs sont dans l'hypochondre gauche.
- Son 1/3 inférieur est dans l'épigastre. [78]

La physiologie gastrique

L'estomac est un sac en forme de J situé entre l'oesophage et l'intestin grêle ; on le divise en trois parties sur la base de particularités anatomiques, histologiques et fonctionnelles. La grosse tubérosité ou fundus est la partie située plus haut que l'orifice oesophagien ; la partie moyenne forme le corps ; la couche musculaire lisse du fundus et du corps est assez mince. La partie distale de l'estomac est l'antre dont la couche musculaire est beaucoup plus importante. Les différences de musculature sont importantes dans la motilité de ces deux dernières régions ; les glandes de la muqueuse diffèrent aussi selon les régions. Le sphincter pylorique est situé à la sortie de l'estomac et sépare l'antre du duodénum qui est le segment initial de l'intestin grêle (Figure.I.12). [78]

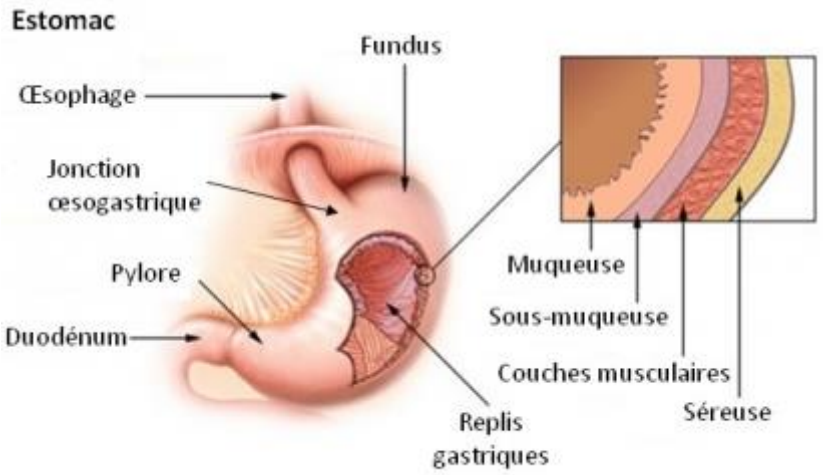


Figure.I.12 : la structure de l'estomac. [78]

L'estomac est un sac en forme de J situé entre l'oesophage et l'intestin grêle ; on le divise en trois parties sur la base de particularités anatomiques, histologiques et fonctionnelles. La grosse tubérosité ou fundus est la partie située plus haut que l'orifice oesophagien ; la partie moyenne forme le corps ; la couche musculaire lisse du fundus et du corps est assez mince. La partie distale de l'estomac est l'antre dont la couche musculaire est beaucoup plus importante. Les différences de musculature sont importantes dans la motilité de ces deux dernières régions ; les glandes de la

muqueuse diffèrent aussi selon les régions. Le sphincter pylorique est situé à la sortie de l'estomac et sépare l'antre du duodénum qui est le segment initial de l'intestin grêle. [78]

Etiologie

Les facteurs associés à une incidence plus élevée de troubles cancers gastriques comprennent les aliments fumés ou salés, les aliments contaminés par aflatoxine, faible consommation de fruits et de légumes, faible niveau socio-économique statut, et éventuellement une utilisation réduite de la réfrigération. Les relations professionnelles possibles incluent les mineurs de charbon et les travailleurs du caoutchouc ou de l'amiante. Les conditions pathologiques précurseurs comprennent l'anémie pernicieuse, la gastrite atrophique achlorhydrie, les ulcères gastriques et les polypes adénomateux. De 5% à 10% des personnes atteintes d'anémie pernicieuse développent par la suite une malignité. Une gastrectomie partielle préalable pour un ulcère gastrique ou duodénal bénin augmente le risque de malignité ultérieure du reste gastrique avec une période de latence de 20 ans ou plus. [79, 80]

Plusieurs études ont montré un risque de contamination par trois à six fois plus élevé.
Cancer gastrique chez les personnes infectées par Helicobacter pylori par rapport à ceux sans infection, mais le rôle précis de cette bactérie dans l'étiologie du cancer gastrique reste inconnue. Une variété de bactéries, patient, et les facteurs environnementaux agissent très probablement en combinaison pour affecter le développement du carcinome gastrique. L'association accrue de H. pylori au cancer gastrique semble être principalement liée aux cancers gastriques distaux et aux cancers de type intestinal. Le cancer de l'estomac n'est présent que chez une minorité d'individus infectés par H. pylori. On ne dispose pas encore de données sur l'effet du traitement de l'infection par H. pylori sur une tumeur maligne ultérieure. [81, 82]

Facteur de risque

Différents facteurs augmentent le risque d'être atteint par un cancer de l'estomac [83] :

- infection chronique par la bactérie Helicobacter pylori ;
- tumeur de l'estomac diagnostiquée chez un parent du premier degré (père, mère, frères et soeurs, enfants) ;
- tabagisme ;
- rayonnements ionisants (rayons X ou gamma) ;
- inflammation chronique des muqueuses de l'estomac (gastrite de type A et B) ;
- consommation excessive d'aliments très salés et d'agents conservateurs, de poisson et de viande en saumure ou fumés, de même qu'une trop faible ingestion de fruits et légumes.
- grossissement des plis de l'estomac (maladie de Morbus Ménétrier) ;
- modifications génétiques possibles entraînant la formation de polypes de l'estomac (polypose adénomateuse, syndrome de Peutz-Jeghers) ;
- opérations antérieures de l'estomac, notamment d'un ulcère gastro-duodénal pouvant provoquer par la suite un reflux des acides biliaires dans l'oesophage.
- Ce phénomène augmente le risque de souffrir d'un adénocarcinome du passage gastro-oesophagien. [83]

Helicobacter pylori

L'Helicobacter pylori ou HP a été découverte en 1983 par Warren et Marshall, couronnés par le prix Nobel de médecine en 2005. Il est apparu au cours des années qui ont suivi cette découverte que l'infection bactérienne est responsable de la majorité des gastrites chroniques et des ulcères gastroduodénaux. Il est aussi prouvé aujourd'hui que l'infection chronique de l'estomac peut être à l'origine de cancers gastriques. D'ailleurs, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé l'HP en 1994 comme un agent carcinogène de type 1.
Le rôle de l'infection à H.pylori dans la pathologie digestive et en particulier dans la carcinogenèse tient à la présence de facteurs de virulence. [78, 81]

Facteurs de colonisation et de persistance bactérienne

L'uréase : métallo-enzyme, de localisation cytoplasmique, est présente dans la majorité des souches de H.pylori. Cette enzyme hydrolyse l'urée et la transforme en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac, en neutralisant les ions H+ du milieu gastrique, augmente le Ph indispensable à la survie de la bactérie dans l'environnement acide. [78]

La mobilité : H.pylori ne peut pas survivre très longtemps au PH acide de l'estomac. Pour subsister, la bactérie doit donc abréger son séjour dans la lumière gastrique et se diriger vers la muqueuse ou le PH est plus élevé. (Schreiber et al ; 2005) Sa mobilité est donc un facteur indispensable à sa survie et à la colonisation de la muqueuse gastrique. Cette propriété est assurée par sa forme spiralée et par la présence de ses flagelles unipolaires dont la rotation assure sa propulsion. [78]
L'adhérence : bactérienne est un caractère déterminant pour le pouvoir pathogène de H.pylori. Certaines bactéries entrent en interaction avec les cellules épithéliales par le biais des adhésines, par cet ancrage, la bactérie est ainsi capable de demeurer dans l'estomac en résistant au péristaltisme gastrique et au renouvellement cellulaire. [78]

Facteurs liée à l'hôte

Réponses inflammatoire et immunitaire chez l'hôte

L'infection à H.pylori induit dans un premier temps une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse gastrique en présence de polynucléaires et de lymphocytes. La persistance de la bactérie cause une forte réponse immunitaire cellulaire et humorale impliquées dans les lésions gastriques. [79, 81]

Lorsque la bactérie adhère aux cellules épithéliales précisément au niveau de l'antre, elle active des voies de signalisation de NF-KB un facteur de régulation de la transcription des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire. Ceci va déclencher la production de cytokines, notamment IL8 qui ont un rôle chimiotactique sur le polynucléaires et les macrophages, ces derniers vont à leur tour produire des cytokines pro-inflammatoire et entretenir l'inflammation gastrique. [78, 81]

Au cours de l'infection par HP, le nombre de lymphocytes T et B augmente, les cytokines produites par les LT conduisent à la réponse humorale avec production

d'immunoglobuline IgA et IgG par les LB. HP est un pathogène essentiellement extracellulaire ceci explique l'échec de son élimination par la réponse immune de l'hôte et les altérations de l'épithélium q1ui sont observer, les réponses inflammatoires et immunitaires jouent un rôle clef dans le processus inflammatoire et dans l'évolution de l'infection, perturbation dans la sécrétion d'acide gastrique. L'antre est la région gastrique privilégiée de HP, à ce niveau, la gastrite chronique conduit à une hypersécrétion d'acide suite à une production excessive de gastrine. [78]

Cette dernière peut être expliquée par deux mécanismes :

premièrement l'action des cytokines issues de processus inflammatoire engendré par HP qui ont un effet direct sur les cellules G responsables de la sécrétion de gastrine et deuxièmement, le blocage de la somatostatine qui exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion da la gastrine. Par contre l'infection aigue est souvent associée à une hypochlorhydrie résultant d'une surproduction de la cytokine pro-inflammatoire IL-1β et de l'inhibition du promoteur de la sous unité α de la pompe H+ /K+ ATP ase. La gastrit touchant l'ensemble de l'estomac est généralement associée à une hypochlorhydrie pouvant évoluer vers un cancer gastrique, à l'inverse, la gastrite à prédominance antrale provoque une hyperchlorhydrie qui peut conduire au développement d'un ulcère duodénal. [78]

Polymorphismes génétique de l'hôte

Une explication à l'évolution de la gastrite antrale vers la gastrite fundique à été donnée : Le polymorphisme des gènes impliqués dans la production des cytokines serait en cause. Le gène codant pour IL-1β présente certains allèles capables d'entrainer une production plus importante de cette cytokine pro-inflammatoire, il en résulte une inhibition plus puissante de la sécrétion d'acide par la diminution de la gastrine et une évolution vers l'atrophie gastrique et l'adénocarcinome. Il en est de même pour le gène codant pour le TNFα et IL8 (Figure.I.13). [78]

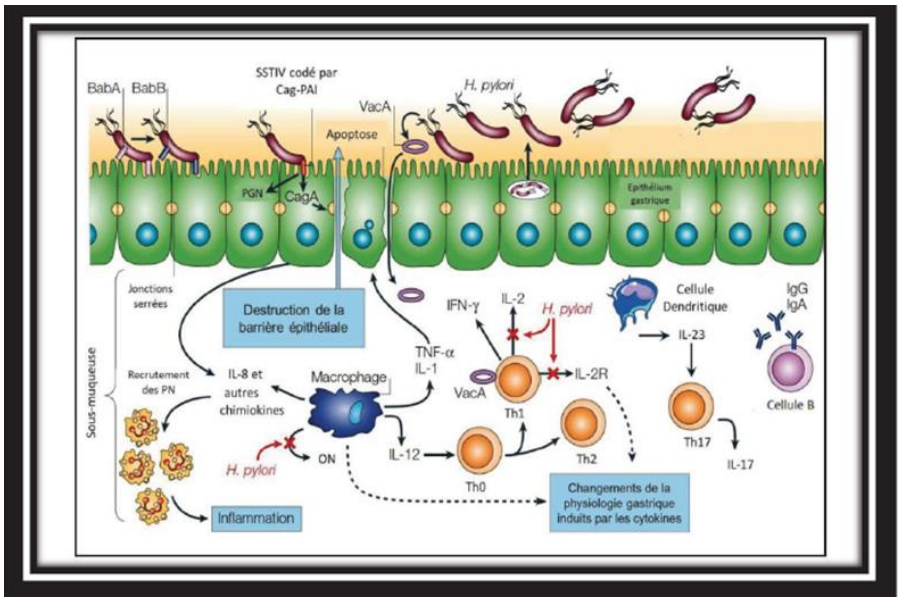


Figure.I.13 : Interaction entre les facteurs de virulence de l'HP et la réponse de l'hôte. [84]

Pathologie et voies de propagation

Lymphatiques

Des canaux lymphatiques abondants sont présents dans la sous-muqueuse et couches sous-séreuses de la paroi gastrique. Propagation microscopique ou subclinique bien au-delà de la lésion apparente visible (propagation intramurale) se produit par ces canaux lymphatiques. En conséquence, des sections congelées de la paroi gastrique les marges de résection doivent être obtenues en peropératoire pour garantir que les marges de résection ne sont pas impliquées au microscope. [84]

Bien que le drainage initial se fasse généralement vers les ganglions lymphatiques courbures plus petites et plus grandes (noeuds périgastriques ou N1 utilisant la désignation de la Société japonaise de recherche sur le cancer gastrique), drainage de nœud primaire comprend des nœuds le long des trois branches de l'axe coeliaque (hépatique commun, splénique, gastrique gauche) et artère coeliaque (nœuds N2 japonais). Les groupes de nœuds les plus distaux sont les suivants : hépatoduodénal, péri-pancréatique, racine du mésentère (N3), périaortique et colique moyenne (N4). Lorsque les lésions gastriques proximales s'étendent dans l'œsophage distal, le système ganglionnaire para-œsophagien est à risque d'implication. [85]

Propagation hématogène

Pour les tumeurs malignes confinées à l'estomac, le drainage veineux se fait principalement vers le foie via le système portail. À la première exploration, implication du foie est retrouvée chez 30% des patients, principalement en tant que résultat de métastases hématogènes, mais parfois en raison de directe extension de la tumeur. Pour les lésions qui s'étendent proximalement pour impliquer l'œsophage ou postérieurement, le poumon peut être à risque de métastases. [85]

Implication péritonéale

Parce que l'estomac est un organe intrapéritonéal, dissémination péritonéale est possible une fois qu'une lésion s'étend au-delà de la paroi gastrique à une surface péritonéale (séreuse) libre. La propagation péritonéale peut être initialement un processus localisé limité par les organes et ligaments environnants (gastro-hépatique, gastrosplénique et gastrocolique). Les facteurs de virulence bactériens ne sont pas les seuls facteurs en cause dans l'évolution de l'infection vers des pathologies sévères, la réponse inflammatoire et immunitaire, les polymorphismes génétiques de l'hôte et le degré de sécrétion d'acide gastrique conditionnent également l'expression pathologique de l'infection. [85]

I-7-5 Cancer du colon

Le cancer colorectal (CRC) est l'une des tumeurs malignes les plus courantes chez l'homme et, malgré les progrès réalisés dans les stratégies de dépistage et de traitement, il demeure un problème de santé publique majeur dans les pays en développement et sous-développés. Bien que des progrès significatifs aient été accomplis dans les pays développés, grâce au dépistage, à l'élimination précoce

des polypes néoplasiques et aux progrès des traitements cliniques, il existe encore une proportion non négligeable de patients qui subissent une rechute de la tumeur et décèdent finalement de leur maladie. Parallèlement à cela, notre compréhension de la pathobiologie moléculaire du CRC et de son application aux soins des patients a considérablement évolué au cours de la dernière décennie. Ce chapitre examine les progrès réalisés dans notre compréhension de la biologie du CCR, de son diagnostic et de son traitement, et résume les progrès réalisés dans la gestion clinique de cette maladie**.** [9]

Epidémiologie

Le cancer colorectal est le deuxième cancer en importance chez les femmes et le troisième cancer le plus courant chez les hommes dans le monde entier, entraînant plus de 1millions de cas chaque année. On estime qu'environ 143 460 nouveaux cas de cancer colorectal seront diagnostiqués aux États-Unis et 450 000 en Europe en 2012. De plus, avec environ 51 690 décès estimés en 2012 aux États-Unis et 232 000 décès en Europe, le CRC reste la deuxième cause de cancer la mort dans le monde occidental. [86, 87]

Les pays et régions à forte mode de vie occidental, par exemple, Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande, ont traditionnellement eu les taux les plus élevés de CRC, alors que les taux les plus bas se trouvent en Afrique et en Asie. Dans les pays économiquement développés, le risque de développement du cancer colorectal est de 1 / 20,2 Dans les pays en transition économique tels que l'Europe de l'Est, L'incidence de CCR augmente considérablement (Fig.I.18). [88]

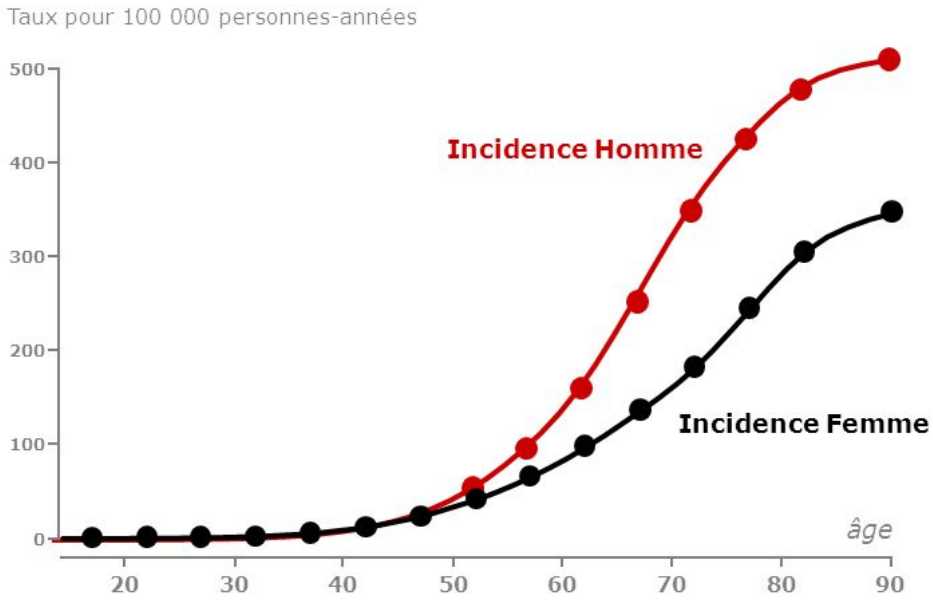


Figure.I.14 :L'incidence du cancer colorectal chez les hommes et les femmes, 2012. [88]

Cette augmentation semble refléter un changement d'activité physique et de régime alimentaire. Par contre, les États-Unis sont le seul pays où l'incidence diminue pour les hommes et les femmes (Fig. I.15). L'incidence globale de la CCR diminué de 22% entre 1975 et 2000. Le profil des célébrités et l'attention des médias ont également contribué à accroître la participation dépistage

en population générale. En 2012, le gouvernement américain Société canadienne du cancer a publié de nouvelles directives en matière de détection précoce et dépistage de la CRC. [88]

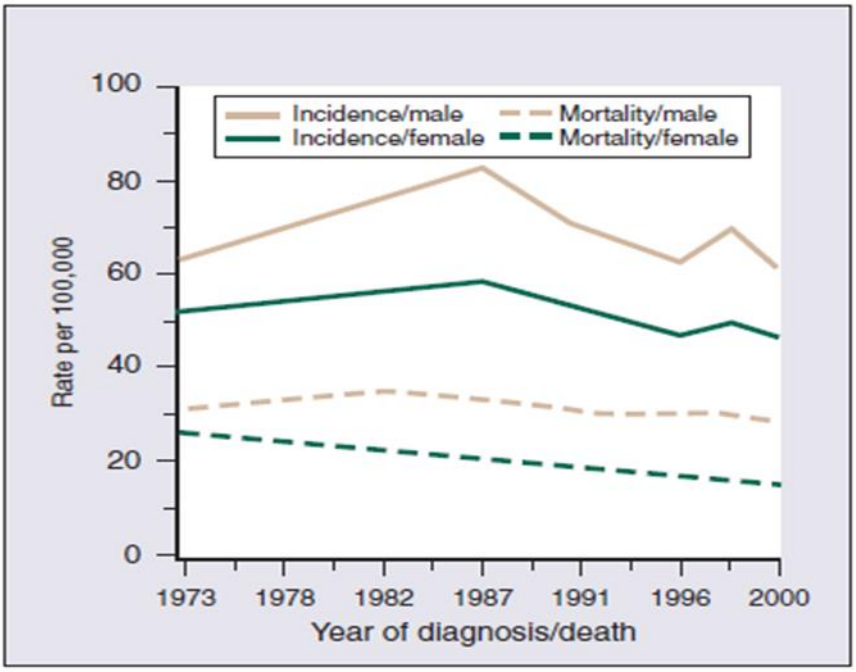


Figure.I.15 • Diminution de l'incidence de la mortalité par cancer colorectal aux États-Unis de 1973 à 2000. [88]

Anatomie

Le côlon forme un cadre entourant le jéjunum et l'iléon. Il débute dans la fosse iliaque droite par le cæcum et l'appendice, se poursuit par le côlon ascendant, du flanc droit jusqu'à l'hypochondre droit. Sous le foie, il tourne vers la gauche, formant l'angle colique droit (angle hépatique), puis il traverse l'abdomen jusqu'à l'hypochondre gauche, devenant le côlon transverse. À ce niveau, juste sous la rate, le côlon tourne vers le bas, formant l'angle colique gauche (angle splénique, plus haut que l'angle droit) et se poursuit par le côlon descendant à travers le flanc gauche jusqu'à la fosse iliaque gauche. Il devient alors le côlon sigmoïde et pénètre dans la partie supérieure de la cavité pelvienne, puis se prolonge le long de la paroi postérieure du pelvis par le rectum. [89]

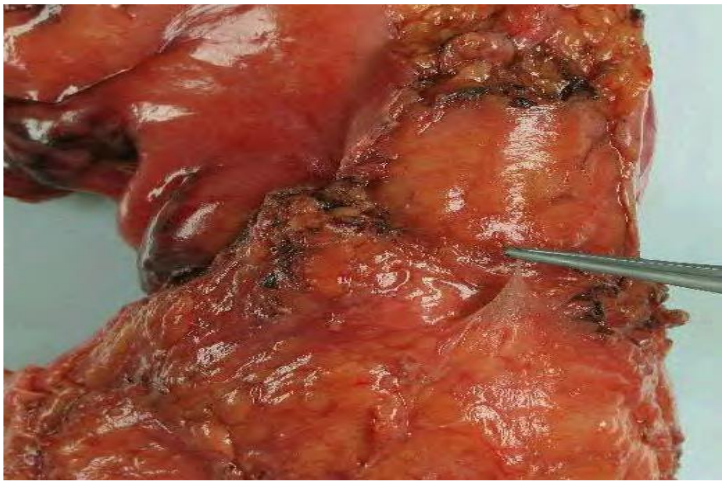


Figure.I.16 : cancer colorectal [89]

Facteurs de risque

La majorité des CRC sont sporadiques, alors qu'une minorité présente une composante génétique familiale ou mendélienne. Certains facteurs de risque sont suffisamment risque élevé de mériter un dépistage amélioré : [89]

- l'âge (avoir plus de 50 ans).
- les antécédents familiaux ou personnels de cancer colorectal.
- la présence d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (recto-colite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn).
- les antécédents personnels de polypes bénins dans le côlon.
- une consommation importante d'alcool, de viande rouge et de charcuteries.
- une alimentation pauvre en fibres.
- le manque d'exercice physique, l'obésité, le diabète.
- le tabagisme pourrait également être impliqué.

Plusieurs formes de prédisposition héréditaire sont connues (polypose familiale, cancer héréditaire non polyposique du côlon ou syndrome de Lynch). On estime qu'un tiers des personnes atteintes d'un cancer du côlon seraient porteuses d'une anomalie génétique. [89]

Maladie inflammatoire du colon

Rectocolite hémorragique : il s'agit d'un facteur de risque qui est fonction de l'étendue de l'atteinte colique et de son ancienneté. Si elle est localisée au rectum, elle ne favorise pas la survenue de cancer colique.

I-7-6 Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est une tumeur maligne qui se développe aux dépens des constituants épithéliaux et conjonctifs de la prostate. Le type histologique fréquemment rencontré est l'adénocarcinome. L'amélioration des conditions de vie et l'augmentation de l'espérance de vie ont fait que ce cancer est devenu un réel problème de santé publique au cours des quinze dernières années. C'est une pathologie qui occupe le 2ème rang parmi les pathologies malignes de l'homme dans les pays développés. La répartition de ce cancer est inégale sur l'ensemble du globe terrestre. Les taux les plus élevés sont observés aux Etats-Unis et les taux les plus faibles en Asie. [90, 91]

Epidémiologie

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans (près de 70000 nouveaux cas par an) et représente la seconde cause de décès par cancer chez l'homme (9 000 décès par an). La mortalité est en baisse constante depuis 1990 : elle est passée de 17,8/100 000 en 1990 (taux standardisé monde) à 10,8/100 000 en 2011, soit une baisse de 26 % sur toute la période. Son incidence sur les séries autopsiques est de plus de 70 % chez les hommes âgés de plus de 90 ans. [92]

Plus de la moitié de ces cancers, rares avant 50 ans, sont diagnostiqués avant 75 ans. En Algérie, les registres du cancer le placent au 4ème rang. Ceci est probablement dû à une insuffisance du dépistage en rapport avec l'introduction récente de la biopsie prostatique et la généralisation tardive de la réalisation du PSA (Prostatic Specific Antigene), mais aussi à l'absence d'enregistrement exhaustif des cas pris en charge en milieu libéral. [93]

La physiologie de prostate

La prostate est une glande qui fait partie des organes génitaux masculins. Située sous la vessie et devant le rectum, elle a normalement la taille et la forme d'une châtaigne. Elle produit le liquide prostatique qui entre dans la composition du sperme. La prostate peut être le siège d'inflammation ou d'infection (prostatite), d'adénome bénin (tumeur non cancéreuse qui perturbe la vidange de la vessie) ou de cancer. [83]

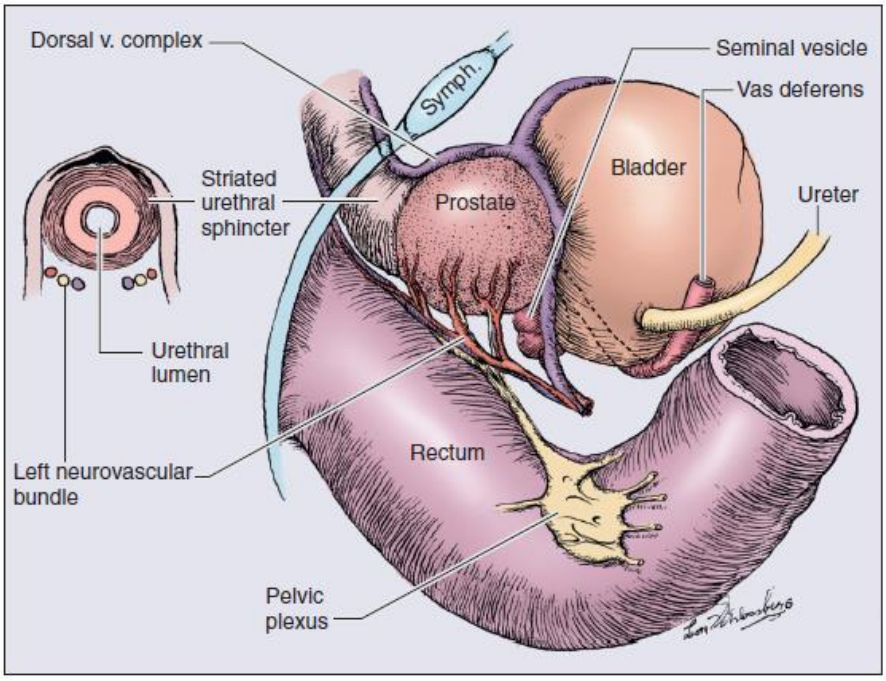


Figure.I.17 : Anatomie de prostate

Facteur de risque

Le premier facteur de risque est sans conteste l'âge : chez les hommes de plus de 80 ans, ce cancer devient extrêmement fréquent, sans pour autant entraîner de symptômes du fait d'une croissance souvent lente. Autres facteurs de risque : l'origine ethnique (cancer particulièrement fréquent chez les noirs américains) et l'hérédité (risque accru si le père, un oncle et/ou un frère en sont atteints). La grande fréquence de ces cancers dans les pays occidentaux suggère un rôle défavorable de notre style de vie. On a également remarqué que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson et les personnes apparentées (jusqu'au 3e degré) sont plus à risque. [83]

I-7-7 Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est un cancer qui se forme dans les tissus de cet organe. Les ovaires sont les organes reproducteurs féminins qui produisent les ovocytes (ovules) et les hormones féminines. Les cancers de l'ovaire se forment à partir des cellules de la surface de l'ovaire (épithélium ovarien), sous une forme nommée cancer épithélial de l'ovaire ou à partir d'autres tissus de l'ovaire (cancers non épithéliaux de l'ovaire). [94]

Epidémiologie

Le cancer de l'ovaire est diagnostiqué chez quelques 4500 femmes par an en France, ce qui en fait un cancer peu fréquent (il touche environ une femme sur 70), et son pronostic reste sévère malgré

les progrès réalisés ces dernières années. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé (stade III dans 75 % des cas), chez une femme déjà ménopausée (âge moyen 65 ans). La fréquence (incidence) de ce cancer est en diminution depuis les années 80, sans doute grâce à l'utilisation des contraceptifs oraux qui bloquent l'ovulation, principal facteur favorisant. La mortalité diminue encore plus vite que l'incidence depuis 10 ans grâce aux progrès continus de de la recherche. [95]

Anatomie des ovaires

Les ovaires, qui se trouvent dans le petit bassin en profondeur, sont en forme d'amande mesurant environ 3,5cm de long sur 2cm de large. Ils sont donc difficilement accessibles à l'examen clinique, puisqu'ils sont protégés par la paroi abdominale et par la masse des intestins et sont assez souvent situés trop hauts pour être sentis à l'examen vaginal. Les ovaires contiennent les ovocytes qui vont arriver à maturation sous la forme d'ovules prêts à être fécondés, dont l'un est expulsé à chaque cycle au cours de l'ovulation. Mais les ovaires ont aussi une fonction hormonale importante puisqu'ils sécrètent les œstrogènes et la progestérone (Figure.I.18). [95]

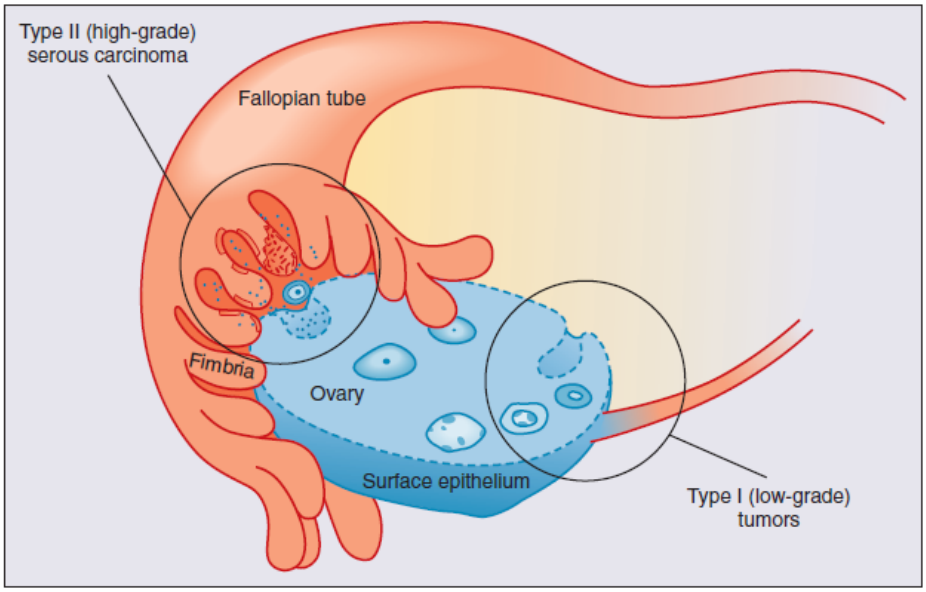


Figure.I.18 Model de carcinome ovarien.

Facteur de risque

Les causes des cancers de l'ovaire ne sont pas connues. Les statistiques indiquent qu'ils apparaissent plus fréquemment chez les femmes qui ont eu peu ou pas d'enfants. Un nombre important de grossesses et l'utilisation de la pilule contraceptive semblent réduire le risque de cancers de l'ovaire. Le risque augmente en revanche en cas d'histoire familiale, surtout lorsque deux proches (mère, grand-mère, tantes, filles ou sœurs) présentent un cancer ovarien. Une piste héréditaire peut alors être suspectée : 5 à 10 % des tumeurs malignes de l'ovaire sont clairement influencées par l'hérédité (notamment par mutation du gène BRCA1 également associée à un risque accru de cancer du sein). [83]

Les ovaires bougent assez librement dans la cavité abdominale. De ce fait, une tumeur débutante ne s'accompagne habituellement d'aucune plainte particulière. Ces cancers sont donc souvent diagnostiqués tardivement, ce qui peut expliquer leur taux de mortalité. Dommage, car les chances de guérison d'un cancer des ovaires diagnostiqué très précocement sont excellentes. [83]

I-7-8- Cancer de l'utérus

L'utérus peut être touché par un cancer à deux5 endroits bien distincts :
Sur le col ou dans le corps. Dans le langage courant, on ne fait souvent pas la différence entre ces deux formes de cancer, et on parle de cancer de l'utérus en général. Dans le cadre de cette brochure, nous réservons ce terme au cancer du corps de l'utérus, aussi appelé carcinome de l'endomètre ; nous ne parlerons pas ici du cancer du col de l'utérus, qui présente d'autres caractéristiques et nécessite une prise en charge spécifique**.** [96]

Epidémiologie

Le cancer du corps de l'utérus – ou de l'endomètre, ou endométrial – est le quatrième cancer féminin, par ordre de fréquence (après les cancers du sein, du gros intestin et du poumon). En 2011, 1434 nouveaux cas ont été enregistrés en Belgique. Le cancer de l'endomètre prédomine chez la femme âgée (après la ménopause), en surpoids et n'ayant jamais eu d'enfant. Cependant, un nombre croissant de cas de cancers endométriaux sont recensés chez des femmes plus jeunes, qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Toute augmentation de l'influence des œstrogènes (hormones féminines) pouvant être liée. [97]

Anatomie de l'utérus

L'utérus fait partie de l'appareil génital féminin. Il permet le développement de la grossesse. L'utérus mesure environ dix centimètres. Il est situé dans le petit bassin entre la vessie et le rectum. Sa partie principale est appelée corps de l'utérus, qui se prolonge de deux trompes et sur lequel se fixent des ligaments qui le maintiennent en place. L'utérus est un organe creux, aux parois constituées de fibres musculaires. La cavité utérine est tapissée d'une muqueuse appelée endomètre. De la puberté à la ménopause, sous l'influence des hormones produites par les ovaires, cette muqueuse est régulièrement éliminée lors des règles, puis elle se reconstitue jusqu'aux règles suivantes. La partie inférieure de l'utérus, le col utérin, s'ouvre dans le vagin. [98]

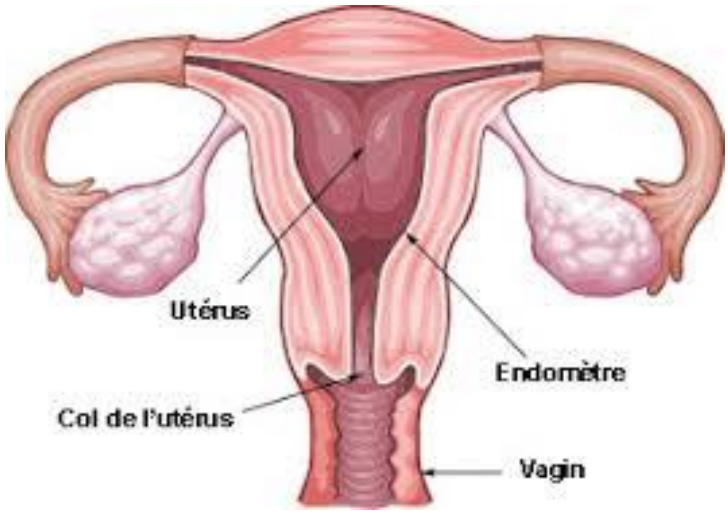


Figure.I.19 : Anatomie de l'utérus

Facteurs de risque

Les cancers de l'utérus atteignent surtout des femmes de plus de 50 ans, en surpoids et n'ayant jamais eu d'enfant. Un nombre croissant de cas se rencontre cependant chez des femmes plus jeunes, sans aucun de ces facteurs de risque. L'apparition de règles avant l'âge de 12 ans ou une ménopause tardive augmentent également le risque. La prise d'hormones féminines (oestrogènes sans progestérone) après la ménopause ou de tamoxifène (traitement hormonal du cancer du sein) augmente également le risque de cancer de l'utérus et suppose une surveillance à ce niveau. [98]

Pour ce qui est des causes du cancer de l'utérus, il faut prendre également en considération des antécédents de curetages biopsiques ou de tumeur oestrogéno sécrétante. Les femmes dont la mère, les soeurs ou les filles ont été touchées par ce cancer ont elles-mêmes plus de risques que la moyenne d'en être également atteintes. Une anomalie génétique héréditaire peut aussi être mise en cause (HNPCC ou syndrome de Lynch). [98]

I-8-Conclusion

Un cancer résulte d'une perturbation profonde et complexe de fonctionnement de certains cellules, qui se multiplient de manière incontrôlée et anarchique, à tel point qu'elle finissent par envahir l'organe dans lequel elles se trouvent et par envoyer d'autres cellules malades à distance, vers d'autres organes.

Chapitre II : perturbation du système immunitaire et son rôle dans le développement de certain cancer

Introduction

Le cancer est une situation clinique dans laquelle le rôle du système immunitaire a suscité une attention particulière. [98.107.103]

Dans les cancers, il est généralement admis qu'augmenter l'immunité contre les tumeurs constitue un mode de traitement prometteur. [98.107.104]

En raison de l'importance prise par le système immunitaire en cancérologie ; l'immunologie des tumeurs est devenue de sous-disciplines dans le cadre desquelles les chercheurs et les cliniciens se rencontrent pour traiter de questions à la fois fondamentales et cliniques. [98.107.99]

Les réponses immunitaires contre les tumeurs ce sont des situations dans lesquelles le système immunitaire ne répond pas contre des microbes, comme c'est généralement le cas, mais contre des cellules non infectieuses perçues comme étrangères. Les antigènes qui marquent les tumeurs comme étrangers peuvent être exprimés par pratiquement tous les types cellulaires susceptibles de subir une transformation maligne d'un individu à un autre. Par conséquent, il doit exister des mécanismes particuliers destinés à induire des réponses immunitaires contre différents types cellulaires. [98.107.99.101]

De même, un mécanisme important, et peut-être même essentiel, par lequel les cellules tumorales sont détruites implique les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Pour toutes ces raisons, l'immunité dirigée contre les tumeurs fait l'objet d'un chapitre particulier. [98.107.101]

II-1-Réponses immunitaires anti tumorales

Depuis les années 1950, l'existence d'une fonction physiologique du système immunitaire adaptatif destinée à prévenir l'expansion de cellules transformées ou à détruire ces cellules avant qu'elles ne deviennent des tumeurs dangereuses a été suspectée. Ce phénomène est appelé **immunosurveillance**. Un certain nombre d'éléments attestent du rôle important joué par l'immunosurveillance dans la prévention de la croissance tumorale (tableau II.1). Cependant, le fait que des tumeurs se développent chez des individus, qui sont par ailleurs sains et immunocompétents, indique que l'immunité anti tumorale reste souvent faible et facilement vaincue par des tumeurs à croissance rapide. Les immunologistes ont cherché à définir les types d'antigènes tumoraux contre lesquels le système immunitaire réagit, et les moyens par lesquels l'immunité anti-tumorale pourrait être stimulée de manière optimale. [98.107.99.111.116]

Preuve	Conclusion
Observations histopathologiques et cliniques : la présence d'infiltrats lymphocytaires autour de certaines tumeurs et l'augmentation des ganglions lymphatiques drainants corrèlent avec un meilleur pronostic	Les réponses immunitaires contre les tumeurs inhibent leur croissance
Preuves expérimentales : les greffes de tumeurs sont rejetées par des animaux précédemment exposés à cette tumeur ; l'immunité contre les greffes de tumeurs peut être transférée par des lymphocytes prélevés chez un animal porteur de tumeur	Le rejet des tumeurs présente les caractéristiques du système immunitaire adaptatif (spécificité, mémoire) et il est assuré par des lymphocytes
Preuves cliniques et expérimentales : les individus immunodéficients présentent une augmentation de l'incidence de certains types de tumeurs	Le système immunitaire protège contre la croissance des tumeurs (concept d'« immunosurveillance »)

Tableau II.1 Preuves confirmant le concept que le système immunitaire réagit contre les tumeurs. [98]

II-2 - Antigènes tumoraux

Les tumeurs malignes expriment différents types de molécules qui peuvent être reconnues par le système immunitaire comme des antigènes étrangers (figure II-1). Si le système immunitaire d'un individu est capable de réagir contre une tumeur apparaissant chez celui-ci, il s'ensuit que cette tumeur doit exprimer des antigènes qui sont vus par le système immunitaire de cet individu comme appartenant au non-soi. [98.107.100.112.124]

Dans les tumeurs expérimentales induites par des carcinogènes chimiques ou des radiations, les antigènes tumoraux peuvent être des mutants de protéines cellulaires normales. Pratiquement toutes les protéines, dans différentes tumeurs, peuvent subir une mutagenèse aléatoire, et le plus souvent, ces protéines ne jouent aucun rôle dans la tumorigenèse. [98.107.100.114.117]

De tels mutants de diverses protéines cellulaires sont beaucoup moins fréquents dans les tumeurs humaines spontanées que dans les tumeurs induites expérimentalement. Certains antigènes tumoraux sont les produits d'oncogènes ayant subi une mutation ou une translocation, ou de gènes suppresseurs de tumeurs qui semblent participer au processus de transformation maligne. Il est surprenant de constater que, dans plusieurs tumeurs humaines, les antigènes qui déclenchent des réponses immunitaires sont des protéines parfaitement normales qui sont surexprimées ou des protéines dont l'expression normalement limitée à des tissus particuliers ou à des étapes du développement subit une dérégulation dans les tumeurs.[98.107.103.104.105.113.116]

On pourrait s'attendre à ce que ces antigènes du soi normaux ne déclenchent aucune réaction immunitaire, mais leur expression aberrante semble suffire pour provoquer de telles réponses. Par exemple, les protéines du soi qui sont exprimées uniquement dans les tissus embryonnaires peuvent ne pas induire de tolérance chez l'adulte. Dans les tumeurs induites par des virus oncogènes, les antigènes tumoraux sont généralement des produits viraux. [98.107.100]

La réponse immunitaire aux tumeurs inclut la lyse CTL-négociée, l'activité NK-cellule, la destruction de tumeur macrophage-négociée, et la destruction négociée par ADCC. [98.101.114]

Plusieurs facteurs cytotoxiques, y compris TNF-et TNF-, aident à la médiation de la tuerie tumorale-cellule. Les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire en modulant leurs antigènes tumoraux, en réduisant leur l'expression des molécules de classe I MHC, et par anticorps ou l'inhibition du CTL à médiation complexe immunitaire. [98.107.103]

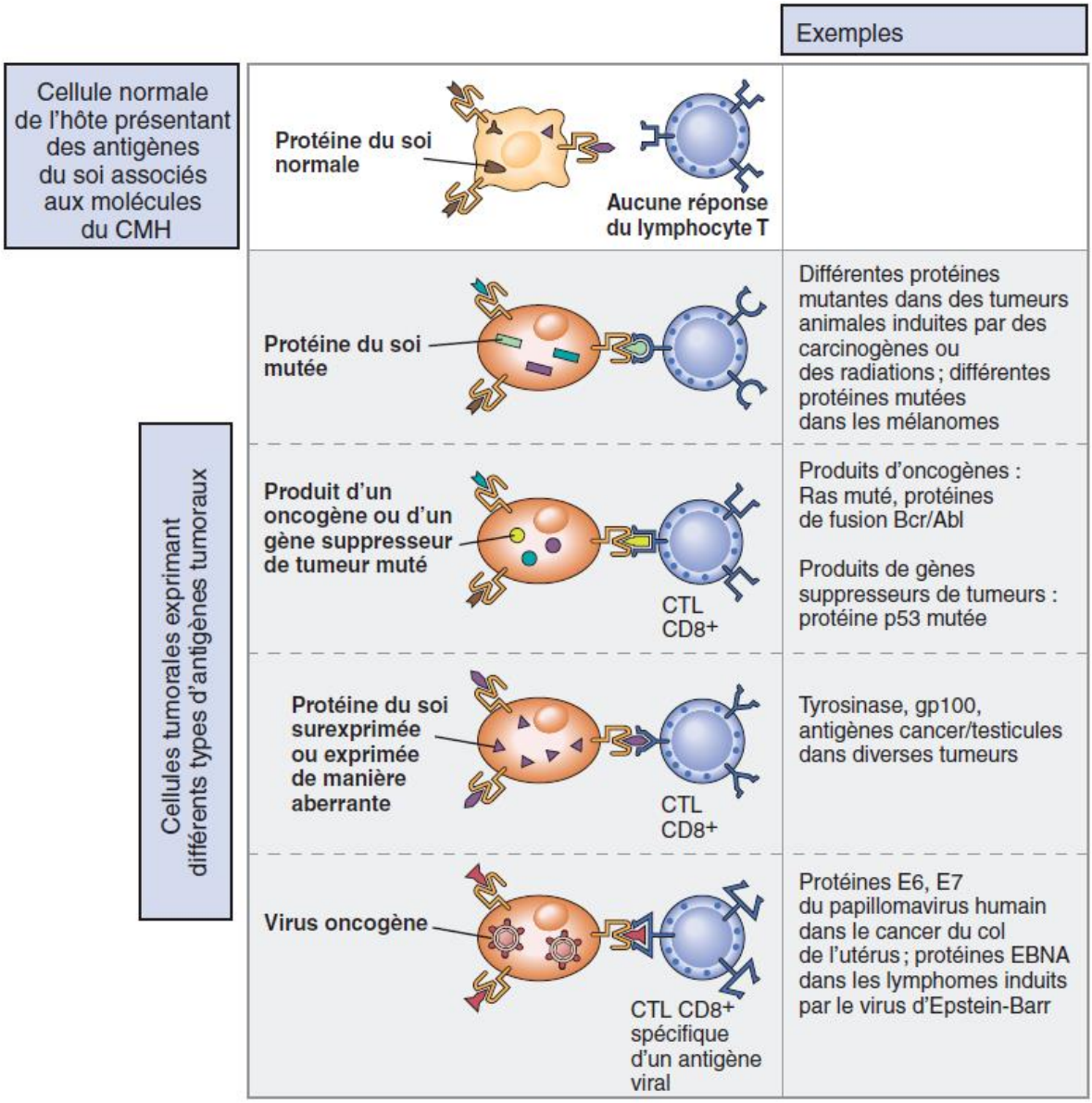


Figure II-1 Types d'antigènes tumoraux reconnus par les lymphocytes T. [98]

II-3_Immunothérapie

L'immunothérapie expérimentale contre le cancer explore une variété d'approches. [107.114] Certains d'entre eux sont l'amélioration du signal Co-stimulant requis pour l'activation des lymphocytes T , des cellules tumorales génétiquement modifiées pour sécréter des cytokines qui peuvent augmenter l'intensité de la réponse immunitaire contre eux l'utilisation thérapeutique des cytokines (voir le tableau II-2) et les moyens d'accroître l'activité des cellules présentant des antigènes. [107.114.124]

Tableau II-2 Some tumor-associated antigens under examination as potential targets for monoclonale –antibody therapy [98]

Tumor antigen	Tumor type	Target antigen
	LYMPHOID CELL-SURFACE MARKERS	
T-cell marker	T-cell leukemia/lymphoma	CD5
B-cell marker	B-cell lymphoma	CD20
Hematopoietic-cell marker	Acute myeloblastic leukemia	CD45
Anti-idiotype	B-cell lymphoma	Immunoglobulin
	NONLYMPHOID TISSUE MARKERS	
Cell-surface antigens		
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Colon cancer (some others)	Glycoprotein
MUC1	Breast cancer	Glycoprotein
Gangliosides such as GD2 and GD3	Neuroectodermal tumors	Glycolipids associated with neural tissue
Growth-factor receptors		
Epidermal growth-factor receptor (EGFR)	Some lung, head, neck, and breast tumors	EGF-binding cell surface protein
HER2 (and EFG-like receptor)	Breast and ovarian tumors	Cell-surface EGF-binding protein with homology to EGFR

SOURCE: Adapted from Scott and Welt, 1997, *Curr. Opin. Immunol.* 9:717.

Antigènes tumoraux avec des toxines, des agents chimiothérapeutiques, ou éléments radioactifs sont en cours d'examen. On s'attend à ce que de telles stratégies concentreront les effets toxiques de ces agents sur la tumeur et épargner les cellules normales de leur délétère biens. [107.103.113]

Les éléments clés de la conception des stratégies de vaccination contre le cancer sont l'identification d'une tumeur importante antigènes par des approches génétiques ou biochimiques ; le développement des stratégies pour la présentation efficace de la tumeur antigènes ; et la génération de populations activées des lymphocytes T d'aide ou cytotoxiques [107.117.118.119].

II-4-Mécanismes immunitaires du rejet de tumeur

Le principal mécanisme immunitaire permettant l'éradication des tumeurs est la destruction des cellules tumorales par les CTL spécifiques des antigènes tumoraux. [107]

La majorité des antigènes tumoraux qui déclenchent des réponses immunitaires chez les individus porteurs de tumeurs sont des protéines cytosoliques synthétisées de manière endogène, qui sont présentées sous forme de peptides associés aux molécules du CMH de classe I. Par conséquent, ces antigènes sont reconnus par des CTL CD8+, restreints par les molécules du CMH de classe I, dont la fonction est de tuer les cellules produisant ces antigènes. Le rôle des CTL dans le rejet tumoral a été établi dans des modèles animaux ; des greffes de tumeurs peuvent être détruites par transfert de lymphocytes T CD8 réagissant avec les cellules tumorales chez des animaux porteurs de tumeurs. [98.102.105.106]

Les réponses des CTL contre les tumeurs sont souvent induites par la reconnaissance des antigènes tumoraux sur les cellules présentatrices d'antigène (APC) de l'hôte, qui ingèrent les cellules tumorales ou leurs antigènes et présentent les antigènes aux lymphocytes T (figure II-1). [107.109]

Les tumeurs peuvent se développer à partir d'à peu près n'importe quel type de cellule nucléée. Ces cellules sont capables de présenter des peptides associés aux molécules du CMH de classe I (car toutes les cellules nucléées expriment des molécules du CMH de classe I), mais le plus souvent, les cellules tumorales n'expriment pas de molécules de costimulation ou de molécules de classe II du CMH. [98.107.113]

Cependant, nous savons que l'activation des lymphocytes T CD8+ naïfs, entraînant leur prolifération et leur différenciation en CTL actifs, nécessite non seulement la reconnaissance de l'antigène (peptide associé à une molécule du CMH de classe I), mais également une Co stimulation et/ou la contribution des lymphocytes T CD4+ restreints par le CMH de classe II. [98.107.113]

Comment les tumeurs de différents types cellulaires peuvent-elles donc stimuler les réponses assurées par les CTL ? Une réponse probable est que les cellules tumorales sont ingérés par les APC professionnelles de l'hôte (par exemple les cellules dendritiques), et que les antigènes des cellules tumorales sont apprêtés et présentés par les molécules de classe I et de classe II du CMH des APC de l'hôte. Par conséquent, les antigènes tumoraux peuvent être reconnus par les lymphocytes T CD8+ et T CD4+, de façon très similaire à n'importe quel autre antigène protéique présenté par des APC professionnelles. Parallèlement, les APC professionnelles expriment des molécules de costimulation qui fournissent les « seconds signaux » pour l'activation des lymphocytes T. Ce processus est dit de sensibilisation croisée (cross priming), car un type cellulaire (la cellule dendritique) présente les antigènes d'une autre cellule (la cellule tumorale) et active (ou sensibilise) des lymphocytes T spécifiques du second type cellulaire. La présentation croisée a été décrite dans le chapitre 3, comme mécanisme par lequel les réponses des CTL sont induites contre des virus qui n'infectent pas directement les cellules dendritiques. [98.107.113]

Le concept de présentation croisée a été exploité dans le développement des méthodes de vaccination contre les tumeurs, comme cela sera présenté ultérieurement dans ce chapitre. Lorsque les lymphocytes T CD8+ naïfs se sont différenciés en CTL effecteurs, ils sont capables de tuer les cellules tumorales exprimant les antigènes appropriés, sans avoir besoin de costimulation ni de la collaboration des lymphocytes T. Ainsi, les CTL peuvent être induits par présentation croisée d'antigènes tumoraux par les APC de l'hôte, et les CTL sont efficaces contre la tumeur. [98.107.17.113]

Plusieurs autres mécanismes immunitaires peuvent jouer un rôle dans le rejet des tumeurs. Des réponses antitumorales assurées par des lymphocytes T CD4+ et des anticorps ont été détectées chez des patients, mais les preuves attestant que ces réponses protègent réellement les individus contre la croissance tumorale restent peu convaincantes. Des études expérimentales ont montré que les macrophages activés et les cellules NK (natural killer) sont capables de tuer les cellules tumorales in vitro, mais, encore une fois, le rôle protecteur de ces mécanismes effecteurs chez les individus porteurs de tumeurs reste mal défini. [98.107.107.123]

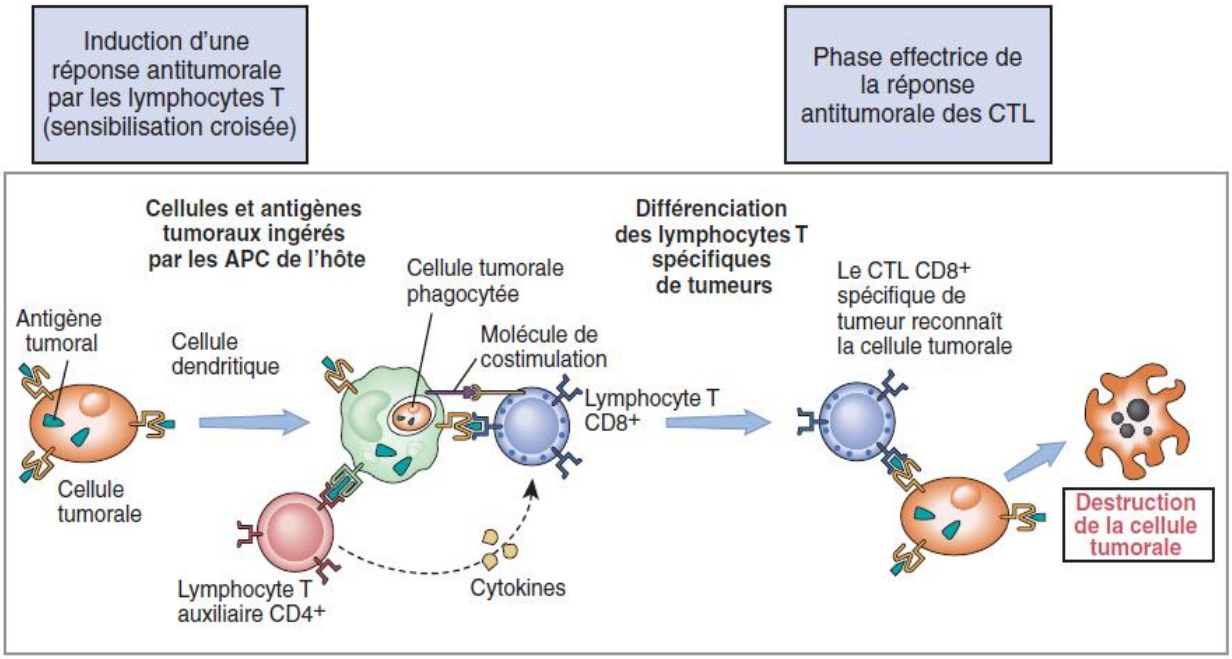


Figure II-2 Induction des réponses des lymphocytes T CD8+ contre les tumeurs.[98]

II-5- Échappement des tumeurs aux réponses immunitaire

Souvent, les réponses immunitaires ne parviennent pas à contrôler la croissance tumorale, soit parce que ces réponses sont inefficaces, soit parce que les tumeurs évoluent afin d'échapper aux attaques immunitaires. [98.99.100]

L'efficacité de la lutte contre les tumeurs malignes met le système immunitaire face à un défi difficile à relever, car d'une part, les réponses immunitaires doivent tuer toutes les cellules tumorales, et d'autre part, les tumeurs se développent rapidement. Leur croissance arrive souvent à déborder les défenses immunitaires. Les réponses immunitaires dirigées contre les tumeurs peuvent s'avérer insuffisantes, car de nombreux antigènes tumoraux sont faiblement immunogènes, peut-être à cause du fait qu'ils ne diffèrent que légèrement des antigènes du soi. [98.107.99]

Les tumeurs proliférant développent également des mécanismes qui permettant leur échappement aux réponses immunitaires (figure II-3). Certaines tumeurs cessent d'exprimer les antigènes qui constituent les cibles de l'attaque immunitaire. [98.107]

Ces tumeurs sont qualifiées de « variant avec perte d'antigènes ». Si l'antigène perdu n'est pas impliqué dans le maintien des propriétés malignes de la tumeur, les cellules tumorales du variant continuent à croître et disséminer. [98.107.107]

D'autres tumeurs cessent d'exprimer les molécules du CMH de classe I et, par conséquent, ne peuvent plus présenter d'antigènes aux lymphocytes T CD8+. Dans la mesure où les cellules NK reconnaissent les cellules déficientes en molécules du CMH de classe I, elles peuvent fournir un mécanisme permettant d'éliminer les tumeurs négatives pour les molécules du CMH de classe I.

D'autres tumeurs encore peuvent produire des molécules, comme le TGF-β (transforming growth factor-β), qui inhibent les réponses immunitaires. Certaines tumeurs activent les voies inhibitrices des cellules T, comme celles qui dépendent de CTLA-4 ou de PD-1 et suppriment ainsi les réponses immunitaires antitumorales. [98.107.106.107]

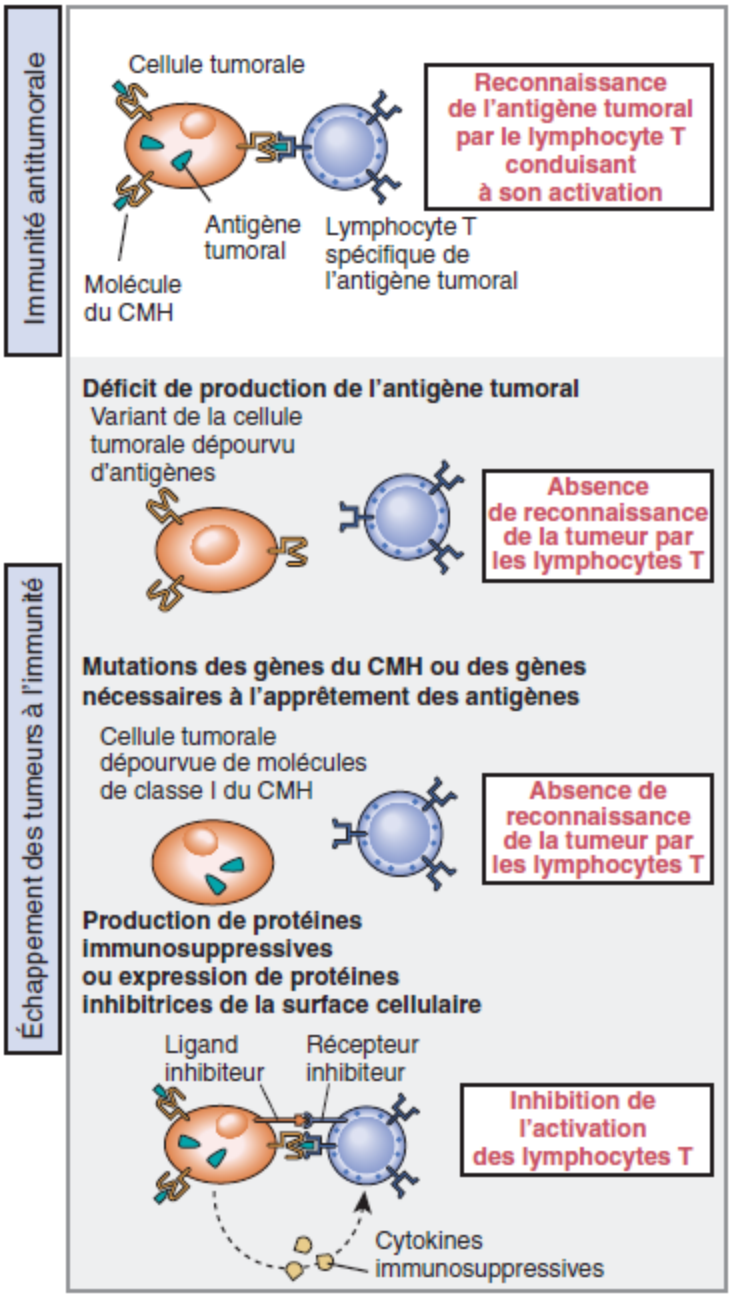


Figure II-3 Comment les tumeurs échappent aux réponses immunitaires. [98]

II-6-Le microenvironnement cellulaire et Métastases

La métastase tumorale est un processus très inefficace. Il a été estimé que moins de 0,01% des cellules tumorales qui entrent dans la circulation se développent dans les métastases. Malgré cette inefficacité, les métastases sont responsables plus de 90 % de tous les décès liés au cancer.

La métastase sélectionne pour les cellules tumorales très agressives qui acquièrent un certain nombre de traits cellulaires qui leur permettent de diffuser à partir de leurs tissus d'origine et d'établir croissance tumorale à des emplacements éloignés.

Des études récentes ont caractérisé le maquillage moléculaire et phénotypique des cellules métastatiques de tumeur. En outre, il est maintenant apprécié que les constituants cellulaires et

moléculaires du microenvironnement de tumeur affectent également considérablement métastatique progression tumorale.

Dans ce chapitre, nous décrirarons le cellulaire et les traits moléculaires conduisant la métastase de tumeur et discutent comment la tumeur microenvironnement influence ce processus. Plus important encore, nous discuter de la façon dont ces connaissances sont traduites dans le courant et l'avenir thérapies contre le cancer.

II-7-Mécanisme de métastase

Métastase hématogène

La plupart des tumeurs métastasent par la circulation sanguine. Diffusion métastatique par la vascularisation implique une série de adaptations, y compris l'invasion et la migration des tumeurs ; l'intravasation dans la vascularisation ; arrestation et extravasation de la vascularisation dans l'organe lointain ; et la prolifération et dans le nouveau microenvironnement tissulaire (Fig.II.4). L'acquisition de ces traits biologiques par les cellules tumorales implique la coordination des signaux intrinsèques cellulaires et extrinsèques. [127]

Invasion

Changements dans l'adhérence cellulaire

La première étape de la métastase est l'invasion. Les cellules doivent subir des changements dans leurs interactions d'adhérence cellulaire et cellulaire-matrice pour dissocier eux-mêmes de la tumeur. [127]

Acquisition d'un phénotype invasif nécessite des changements dans l'expression des gènes qui contrôlent l'adhérence cellulaire-cellule, ainsi que la dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire (ECM). [128]

Les adhérences cellulaires sont négociées principalement par des protéines E-cadhérine exprimées aux jonctions entre les cellules. [129]

Les cadhérines lient les cellules à travers protéines dans leurs domaines extracellulaires, alors que leurs domaines intracellulaires signalent aux caténines et au cytosquelette d'actine. Les changements dans l'expression de l'E-cadhérine permettent aux cellules de se détacher leurs voisins et commencer leur route migratoire vers le circulatoire ou système lymphatique pour chercher un nouveau terrain. Expression réduite de l'E cadherin est souvent observé dans les cancers agressifs par sénior, dégradation protéosomale, clivage protéolytique, ou mutation. En fait, les mutations inactivantes de l'E-cadherin ont été prédisposées les patients au cancer gastrique, impliquant l'E-cadhérine comme gène suppresseur de tumeur. [127]

La perte de E-cadherin est fortement associée à l'épithélial au mesenchymal transition (EMT), un programme essentiel pour de nombreux processus de développement. [129]

L'acquisition du phénotype invasif présente de nombreuses similitudes avec l'EMT, y compris la perte d'adhérence cellulaire par la répression de l'E-cadherin et l'augmentation de la mobilité cellulaire. [129]

Pendant l'EMT, un commutateur se produit à partir de l'E-cadherin (une cellule épithéliale marqueur) à l'expression De N-cadherin (un marqueur de cellules mésenchymales), qui favorise l'adhérence de cellule-matrice au lieu de l'adhérence de cellule-cellule. Plusieurs voies de transduction de signaux, telles que le Ras-MAPK et Les voies WNT, ont été montrées pour réglementer EMT (Fig. II.5).

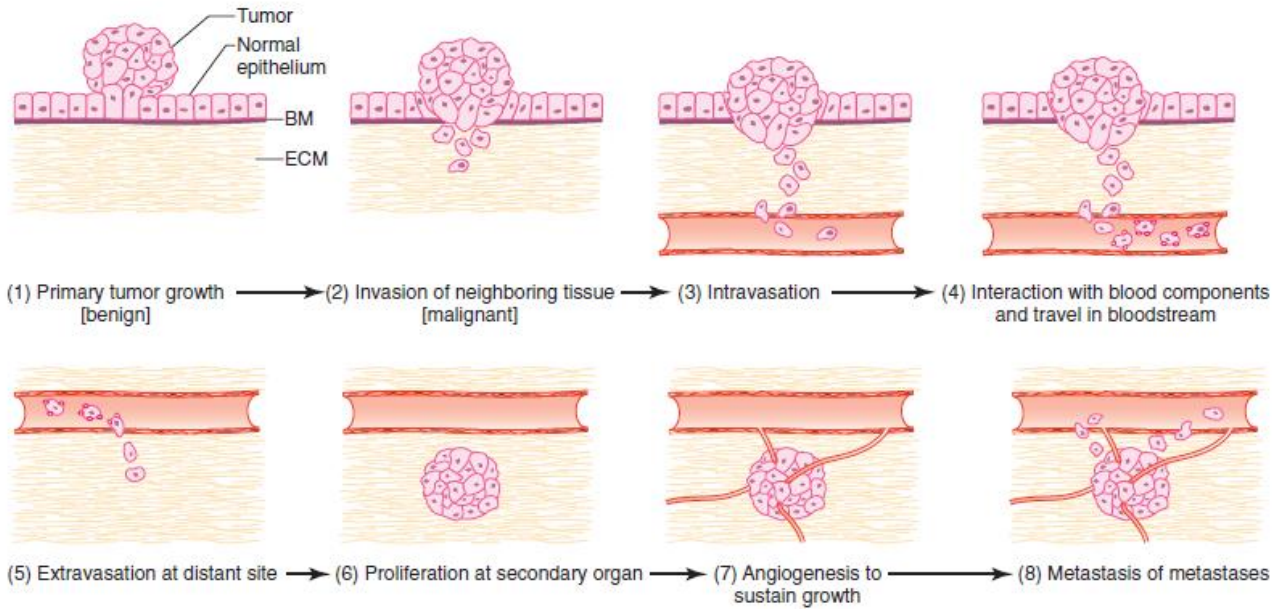


Figure.II.4 - La métastes est un processus en plusieurs étapes composé d'une série d'événements biologiques distincts. [130]

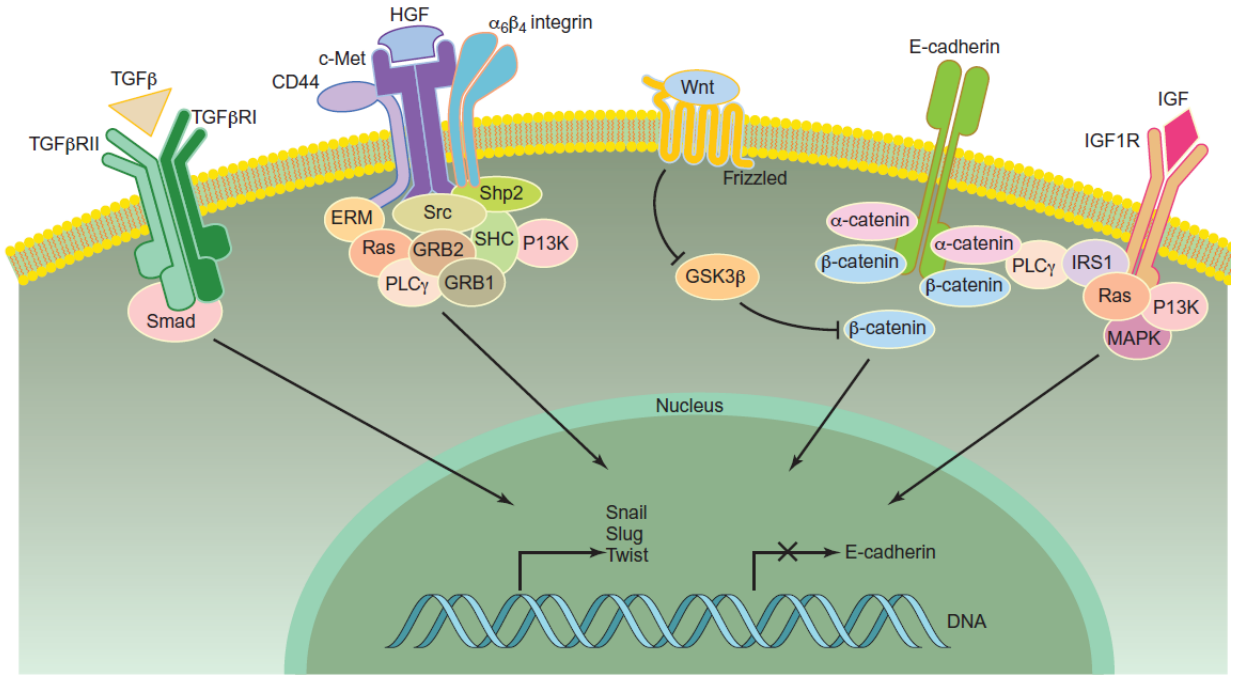


Figure.II.5 - Voies de signalisation impliquées dans la transition épithéliale à la transition mésenchymale (EMT). [130]

La voie Ras-MAPK active deux transcriptions connexes facteurs connus sous le nom d'escargot et de limace. Ces deux protéines agissent comme répresseurs transcriptionnels de L'E-cadherin, et leur expression induit EMT dans les cellules cancéreuses. [131]

Des études ont indiqué que Slug est un paramètre pronostique pour une mauvaise survie chez les patients atteints de carcinome Twist, une autre transcription de base hélice-boucle-hélice facteur nécessaire au bon développement embryonnaire, a également induit l'EMT par la répression de l'E-cadherin. Les niveaux d'expression Twist et Escargot sont élevés chez les patients cancer du sein et sont associés à un pronostic pauvre. Dérégulation de la signalisation Wnt est commune dans de nombreux types de cancers humains et régule l'EMT en partie grâce à l'activation de l'escargot, un l'étape dans les métastase. [132]

Motilité cellulaire

Les cellules cancéreuses sont en mesure de tirer parti de nombreux mécanismes pour migrer et envahir, y compris la migration cellulaire individuelle et collective stratégies. La plupart des cellules cancéreuses d'origine épithéliale subissent EMT et acquérir une capacité de migration invasive pour entrer dans le ou système lymphatique. [131]

La migration invasive est une migration dynamique et complexe processus impliquant des changements dans l'adhérence de cellule-matrice et le cytosquelette. Des changements dans l'adhérence de la matrice cellulaire sont nécessaires pour bord de la cellule pour s'accrocher à la matrice qui l'entoure et se tirer en avant dans un mouvement similaire à un petit ver. Cette migration invasive peut être considérée comme des cycles d'adhérence et de détachement, permettant la cellule à lier, puis détacher après avoir tiré vers l'avant. [131]

Adhérence de matrice cellulaire sont en grande partie régulés par les protéines intégrines. Les intégrines sont hétérodèmes de l'une des 18 protéines alpha et 8 protéines bêta transmembranes qui se lient à des composants spécifiques de l'ECM. Ils peuvent transmettre signaux dans ou hors de la cellule et sont des médiateurs importants de maligne transformation. [132]

Les intégrines sont stimulées lorsqu'elles entrent en contact avec des substrats ECM, ou par le biais d'une signalisation stimulée par un facteur de croissance où ils interagissent avec les kinases de tyrosine de récepteur. Par exemple, facteur de croissance des hépatocytes (également connu sous le nom de facteur de dispersion) influence invasion par la signalisation par son récepteur c-met. Stimulation d'intégrine favorise également la formation de contacts d'adhérence focale, l'adhérence focale l'activation de la kinase (FAK) par phosphorylation et formation des complexes FAK-Src. Il est à noter que les mutations src qui ont été impliqués dans la motilité des cellules tumorales sont souvent observés chez les cancers tels que l'adénocarcinome du côlon.16 signalisation intracellulaire par faK active Rac, RhoC, cdc42, et d'autres guanosine triphosphatases qui médiatisent les changements cellulaires requis pour l'invasion.[133]

Ces changements comprennent la contraction actin-myosine qui propulse la cellule et le recrutement de matrices metalloproteinases (MMP) pour sites d'adhérence focalo-dégradent l'ECM, ce qui permet à la cellule de glisser vers l'avant lorsque les complexes d'adhérence focale sont démontés après contraction. [133]

En outre, les pistes de matrice remodelées laissées derrière la cellule ont été montrés pour faciliter le mouvement des semblables à la génération de pistes de ski par les premiers skieurs qui permettent aux skieurs suivants de se déplacer plus facilement.[133]

Perturbation de la membrane basale

La membrane basale constitue une barrière physique entre les cellules épithéliales et les cellules et le stroma. [133]

La membrane basale est composée de nombreuses glycoprotéines et protéoglycanes qui fournissent des ligands à les intégrines, permettant le contrôle de l'orientation des cellules et de l'extérieur vers l'intérieure signalisation. [133]

Les cellules épithéliales et stromales produisent un mélange de ces composants qui forment un maillage dense sous les cellules épithéliales. [133]

Les cellules tumorales surmontent cette barrière en modifiant l'expression de leurs récepteurs de surface cellulaire tels qu'ils peuvent maintenant adhérer à la base composante de la membrane. [133]

Par exemple, les cellules tumorales augmenteront expression des intégrines capables de se lier à la laminine et au collagène IV. [133]

L'expression accrue de CD44 permet la liaison des cellules à l'hyaluronane, un protéoglycane de la membrane basale, et est observé dans plusieurs types de cancer humain, y compris les carcinomes métastatiques du côlon. [133]

De plus, les cellules cancéreuses modifient les composants de la membrane basale pour faciliter la pénétration. [133]

Par exemple, expression réduite de la laminine est observé dans les carcinomes du côlon humain peu différenciés. L'activité de la protéase ECM est étroitement régulée par les protéines qui inhibent leurs fonctions. Les cellules tumorales perturbent le socle de manière protéolytique membrane en modifiant l'équilibre entre les protéases de la MEC et leurs protéines inhibitrices. Par exemple, une expression MMP élevée et l'activité augmente la dégradation de la membrane basale. MMP-1 (également appelée collagénase ou gélatinase) dégrade le collagène IV et est cancéreuses hautement métastatiques. [133]

La dégradation de la MEC facilite non seulement le mouvement des cellules, mais génère également un grand nombre de peptides bioactifs clivés et libère des facteurs de croissance et chimiokines piégées dans le maillage de la MEC. Par exemple, MMP l'activité libère des formes actives de protéoglycanes, notamment l'héparine, l'hyaluronate, et sulfate de chondroïtine. [133]

Intravasation

L'entrée des cellules tumorales dans la circulation (intravasation) et sortie des cellules tumorales de la circulation (extravasation) vers le tissu hôte représentent des étapes critiques dans le processus métastatique. [133]

Une différence évidente entre l'intravasation et l'extravasation a à voir avec la composition des vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins tumoraux sont mal formés et irrégulière, possédant souvent des pauses dans leur mince doublure qui permettent à la l'accès facile des cellules de tumeur dans la circulation. [133]

En revanche, la vascularisation tissue normale où les cellules tumorales extravasâtes n'ont pas ces mêmes caractéristiques. Cette observation même suggère que les processus de l'intravasation et l'extravasation sont distinctes et nécessitent probablement des fonctions génétiques. Notre connaissance des déterminants génétiques l'intravasation est limitée. Gradients de chimioattractant protéines telles que les chimiokines ont été proposées pour guider les cellules vers le système circulatoire. [133]

En outre, les cellules de tumeur se déplacent le long des collagènes fibres produites par les cellules envahissantes, un processus facilité par l'hôte macrophages. [133]

Survie dans le système circulatoire

Avant que ces cellules tumorales puissent s'extravaser dans un tissu cible, elles doivent d'abord survivre à l'environnement du système circulatoire.

Cellules tumorales dans le système circulatoire sont soumises à une attaque immunitaire, et les anoikis (apoptose induite par la perte d'adhérence) les cellules tumorales se lient aux plaquettes pour se protéger de ces dangers, augmentant ainsi leurs chances de survie. [133.135]

Cellules tumorales se lient à des facteurs de coagulation, y compris la thrombine, le fibrinogène, le tissu facteur, et la fibrine, créant des embolies. Ces embolies de cellules de tumeur sont plus résistants aux forces circulatoires et aux attaques immunitaires et ont il a été démontré qu'il y avait un plus grand potentiel métastatique qu'une seule cellule tumorale. [136]

Dans la circulation, les agrégats des cellules de tumeur sont appelés homotypique parce qu'ils sont homogènes dans leur composition cellulaire, tandis que ceux associés aux plaquettes sont appelés hétéroclites touffes et peut posséder un plus grand potentiel métastatique pour les raisons décrit précédemment. La capacité de résister à la mort cellulaire apoptotique est importante à une variété d'étapes du processus métastatique. [136]

Tout d'abord, les cellules tumorales doivent survivre au manque d'oxygène et de nutriments dans la tumeur primaire pour être en mesure de migrer et envahir. Ce facteur est particulièrement remarquable, car L'hypoxie augmente le potentiel métastatique des cellules de tumeur. [136]

La résistance apoptotique en réponse à une diminution de l'oxygène et des nutriments est atteint par la perte du gène suppresseur de tumeur p53, l'expression accrue de membres antiapoptotiques de la famille Bcl-2 et diminution de l'expression des membres proapoptotiques, et l'activité accrue de l'hypoxiainducible facteur de transcription (HIF). Cellules tumorales hypoxiques qui sont résistants à l'apoptose ont une plus grande probabilité de survivre pour périodes de temps suffisantes pour s'invaser dans la circulation. [136]

Arrestation et extravasation

Une grande partie de notre connaissance de l'extravasation de cellules tumorales est modelée après transmigration de leucocyte par l'endothélium.

Il est bien connu que arrestation de leucocytes avant la transmigration peut se produire passivement par l'hébergement mécanique ou peut être autorisé par des molécules cellulaires de surface. Les cellules endothéliales sont constamment les parois des vaisseaux sanguins, créant des lacunes temporaires auxquelles les cellules tumorales peuvent se fixer plus facilement parce que les composants de la membrane du sous-sol sont exposés. [136.137]

Les dommages de paroi de navire attirent également des plaquettes et des cellules de tumeur associés aux plaquettes, qui est renforcée par l'expression fibrinogène sur la surface de cellules endothéliales. Caillots de sang de fibrine aux emplacements de l'arrestation de cellules de tumeur peut endommager davantage des navires, attirant plus de plaquettes et les cellules tumorales circulantes. [137]

La coagulation sanguine accrue est souvent observés chez les patients atteints de cancer en raison de niveaux élevés de thromboplastine, procoagulant A, et phosphatidylserine produitpar les cellules de tumeur. Les manifestations les plus graves de cette hypercoagulation l'état ont été décrites par Trousseau il y a de nombreuses années. Le l'induction des enzymes impliquées dans cet état peut également être améliorée par des changements dans le microenvironnement de tumeur. [136.137.139]

L'arrêt de cellule de tumeur est permis par la cellule endothéliale P- et E-selectins qui se lient aux cellules tumorales et par des modèles de glycosylation tumorale et molécules d'adhérence cellulaire-cellule telles que les intégrines et CD44. Augmenté l'expression de la surface cellulaire des glucides mucine est associée à potentiel métastatique accru dans le carcinome humain de deux points.48 tumeur la formation d'amas facilite en outre l'arrêt de cellules de tumeur en augmentant nombre d'interactions adhésives. [139]

Composants ECM tels que la fibronectine et la laminine améliorent l'arrestation de cellules tumorales, et l'administrationde cibler les peptides à la fibronectine et la laminine peut réduire formation métastatique. Les cellules tumorales peuvent résider et se développer au sein de la l'espace intravasculaire jusqu'à ce que la lésion métastatique se brise physiquement à travers le vaisseau. [140]

Les cellules tumorales peuvent également extravasate en induisant rétraction endothéliale de cellules, permettant l'attachement de cellule à l'ECM. Il est très remarquable que le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) augmente la perméabilité vasculaire et peut permettre l'extravasation par l'activation de src. Ainsi la thérapie anti-VEGF pourrait potentiellement d'inhiber les métastases en diminuant la perméabilité vasculaire. Dans certains cas, les cellules tumorales dirigent leur mouvement et leur invasion dans de nouveaux terrains d'organes en suivant les globules blancs migrateurs et les tissus facteurs de motilité. De même, l'arrestation de cellules tumorales. [140]

Prolifération

Les dernières étapes de la métastase impliquent la reprise de la prolifération cellulaire au site secondaire et l'induction de l'angiogenèse pour fournir l'oxygène et les nutriments.

Le tissu hôte peut influencer la croissance tumorale par l'autocrine, le paracrine et les signaux endocriniens.

Cependant, il est le solde net des signaux positifs et négatifs qui détermine la prolifération. Ce phénomène peut expliquer en partie métastases, car seules certaines cellules seront en mesure de à des signaux stimulantes la prolifération spécifiques aux tissus et à laisser leur l'état dormant. [140]

Par exemple, le facteur de croissance de l'insuline-like 1 (IGF1), facteur de croissance des hépatocytes, et la transformation du facteur de croissance (TGF- sont fortement exprimés dans le foie [44] et les cellules cancéreuses du côlon, récepteurs surexpress de la vessie pour ces ligands, tels que récepteur de facteur de croissance épidermique et récepteur c-met, résultant dans la prolifération des cellules métastatiques dans ces tissus. [142]

Angiogenèse

La formation d'un nouvel approvisionnement en sang à partir de la vascularisation préexistante est stimulé par un « commutateur » angiogénique qui se produit lorsque le rapport de inducteurs aux inhibiteurs est augmenté. Les inhibiteurs de l'angiogenèse comprennent les protéines D'ECM thrombospondin et endostatine. Angiogenic les inducteurs comprennent le VEGF, le facteur de croissance dérivé des plaquettes, le fibroblaste de base facteur de croissance, le TGF-MD et l'éphrine, ainsi que leur famille membres. [142]

Parmi eux, le VEGF est le mieux caractérisé et a réussi a été ciblés par l'utilisation d'anticorps monoclonaux et récepteurs solubles. VEGF augmente l'angiogenèse en stimulant cellules endothéliales, mobilisant les cellules progénitrices endothéliales, stimulant excroissance des péritéytes qui tapissent les parois des vaisseaux sanguins matures, et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, permettant aux macromolécules de traverser endothélium. [143]

En outre, VEGF est considéré comme une molécule clé pour le homing du récepteur VEGF (VEGFR) de cellules progénitrices dérivées de la moelle impliquées dans la formation de niche prémétastatique (voir la discussion ultérieure dans ce chapitre) et pour VeGFR-positifs cellules tumorales aux sites métastatiques. Recrutement de cellules endothéliales circulantes dérivées de la moelle osseuse en plus augmente l'angiogenèse. [143]

Ainsi, l'angiogenèse est importante à la fois pour tumeur primaire et la croissance métastatique de tumeur, la rendant un attrayant cible. [143]

II-8-Métastase et récolte tumorale

Jusqu'à récemment, on pensait que la métastasie tumorale s'est produite dans une manière unidirectionnelle par laquelle les cellules tumorales quittent la tumeur primaire et coloniser des organes éloignés. [144]

Les preuves suggèrent maintenant que la circulation les cellules de tumeur peut également resemencer la tumeur primaire. Kim et ses collègues ont été parmi les premiers à démontrer que la tumeur circulante les cellules retourne au site primaire de tumeur. En outre, ils ont observé que la présence de cellules tumorales circulantes dans la tumeur primaire la croissance de tumeur stimulée, l'angiogenèse, et le recrutement de cellules stromal. [144]

Ces données démontrent que les cellules qui ont subi dès la sélection répondent aux signaux de chimioattractant produits par la tumeur primaire et représentent une sous-population agressive de tumeur cellules qui favorisent la progression tumorale. [144]

II-9-Microenvironnement et métastase tumoraux

Bien que les traits intrinsèques cellulaires acquis par les cellules tumorales comme précédemment décrits soient nécessaires pour réussir la colonisation métastatique, facteurs cellulaires et moléculaires dans le microenvironnement tumoral contribuent également de manière significative à la progression métastatique. [144]

La tumeur microenvironnement contient un certain nombre de types de cellules qui favorisent progression tumorale, y compris les cellules souches cancéreuses, les cellules endothéliales et péricytes, cellules stromales dérivées de la moelle osseuse et locales, cellules immunitaires,

fibroblastes (Fig.II.6). En outre, les facteurs extracellulaires au sein le microenvironnement tumoral comme l'hypoxie favorise ntlensigène phénotypes dans ces types de cellules. [144]

Cellules souches cancéreuses

La découverte récente de cellules souches cancéreuses a révolutionné notre façon de penser au cancer.

Notre vision traditionnelle des tumeurs avec une population homogène de cellules tumorigènes a été significativement révisée avec l'isolement et la caractérisation de la tige du Cellules cancéreuses. Les cellules souches sont des cellules primaires qui conservent la capacité de se renouveler par la division cellulaire et peut se différencier en un large éventail de types de cellules spécialisées. [144]

Des cellules ayant des propriétés de cellules souches ont été identifiées dans une variété de tumeurs solides, y compris le côlon, le sein, la tête et tumeurs pancréatiques, glioblastomes, médulloblastomes, et le mélanome. Cette sous-population souvent rare des cellules de tumeur montre d'améliorer le potentiel d'initiation des tumeurs, et la capacité de se renouveler et de se différencier en plusieurs types de cellules. [144]

L'origine des cellules souches cancéreuses reste incertaine et peut différer entre les types de tumeurs. On a émis l'hypothèse que les cellules souches cancéreuses proviennent soit de cellules de tiges résidentes transformées et/ou d'ancêtres ou peut représenter une cellule épithéliale dédifférenciée de tumeur. [144]

Dans l'intestin cancer, des études de modélisation de souris ont identifié des cellules souches intestinales cellules d'origine. Suppression spécifique de type de cellules d'APC chez les souris a révélé que la suppression spécifique des cellules souches intestinales de l'APC conduit à transformation cellulaire rapide avec une croissance cellulaire incontrôlée et formation de tumeurs solides. [144]

En revanche, la suppression de l’APC dans les programmes de courte durée les cellules d'amplification du transit n'étaient pas suffisantes pour induire une tumeur à long terme croissance. Les propriétés des cellules souches peuvent également être acquises par les cellules tumorales par EMT. Induction de TEM chez des mammaires humains immortalisés les cellules épithéliales étaient suffisantes pour induire l'expression de cellules souches marqueurs, améliorer l'auto-renouvellement, et augmenter le nombre d'initiation tumorale cellules. [144]

Les propriétés de cellules souches peuvent également être acquises par les cellules tumorales par emT. Induction de l'EMT dans la mammarie humaine immortalisée cellules épithéliales était suffisante pour induire l'expression de la cellule souche marqueurs, améliorer l'auto-renouvellement, et augmenter le nombre de tumeurs cellules. [144]

Bien que les mécanismes moléculaires à la base du phénotype des cellules souches cancéreuses dans les cellules tumorales demeurent largement inconnus, une étude récente a montré que les facteurs de transcription Slug et Sox9 induisaient l’EMT et le phénotype des cellules cancéreuses dans les cellules cancéreuses du sein. Des études sont attendues avec impatience pour préciser les voies de signalisation intracellulaires à l'origine du phénotype des cellules souches du cancer in vivo. [144]

Le rôle des cellules souches cancéreuses dans la progression des tumeurs en plusieurs étapes, notamment en ce qui concerne les métastes, est mal défini. Étant donné que métastasie est un événement rare qui est réalisé par seulement une petite partie des cellules cancéreuses qui atteignent des sites éloignés, il a été présumé que les cellules souches cancéreuses peuvent être responsables de la maladie métastatique. [143.144]

Des preuves à l'appui de cette hypothèse ont été générées dans des modèles de cancer du sein et du pancréas. Dans le modèle MMTV-PyMT de sein malanchi et al. On observé que seule la population de CD90 des cellules souches cancéreuses isolées des tumeurs primaires du sein contenues cellules ayant la capacité de former des métastases dans le poumon introduit dans la veine de la queue.

En outre, dans cette étude, il a été constaté que la protéine de matrice extracellulaire appelée périostine (POSTN), qui est produit par les fibroblastes et les cellules tumorales stromales, est un facteur critique dans le maintien du phénotype des cellules souches cancéreuses et le potentiel métastatique dans ces cellules. [145]

De même, dans le cancer pancréatique, le traçage de lignée les études ont prouvé que les cellules pancréatiques circulantes de tumeur montrent EMT et les propriétés des cellules souches cancéreuses et initier la formation de tumeurs. [144.145]

Un élément critique rôle de l'inflammation dans le maintien de la capacité du cancer du stem cellules à métastaser ont été observées dans cette étude.93 En outre, la protéine extracellulaire tenascine C (TNC), qui est exprimée par la tige niches cellulaires et les cellules cancéreuses, a également été trouvé pour promouvoir les cellules souches la signalisation et les métastases de poumon dans les cellules de cancer du sein. [145]

Collectivement, ces données impliquent fortement le microenvironnement tumoral dans la promotion le phénotype des cellules souches cancéreuses et l'initiation de la tumeur Métastase. [145]

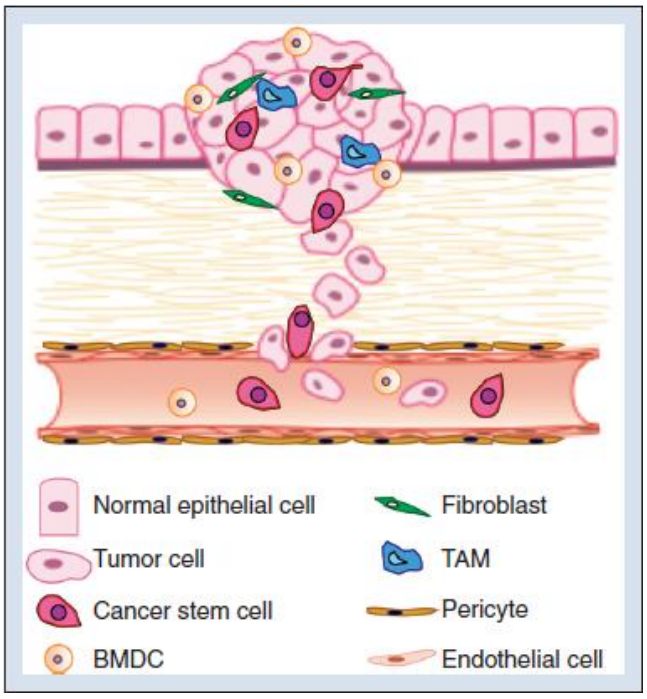


Figure.II.6 : Composants cellulaires multiples du microenvironnement tumoral contribuer à la métastase. [130]

Hypoxie

L'hypoxie est un puissant facteur micro-environnemental conduisant à la métastase progression tumorale. Cliniquement, l'hypoxie est associée à la métastase et une faible survie chez une variété de patients atteints de cancer. [146]

Hypoxia sélectionne pour les cellules à faible potentiel apoptotique et augmente la génomique l'instabilité, permettant des adaptations mutationnelles rapides. En outre, l'hypoxie augmente directement l'expression des gènes impliqués dans transport de glucose, angiogenèse, métabolisme anaérobie, survie cellulaire, invasion, et métastasis. [146]

Tous ces changements permettent aux cellules de s'adapter conditions privées d'oxygène et permettent aux cellules d'échapper à ces conditions en établissant de nouveaux approvisionnements en sang ou en se déplaçant physiquement d'un environnement pauvre en oxygène à un environnement riche en oxygène. [146]

Les principaux médiateurs moléculaires de la signalisation hypoxique sont les facteurs de transcription hypoxia-inductibles HIF1 et HIF2. En présence d'oxygène, les sous-unités alpha de HIF1 et HIF2 sont rapidement dégradée par les actions coopératives de prolyl hydroxylase (PHD1, 2 et 3) et le substrat de ligase d'ubiquitine E3 composant de reconnaissance VHL. Sous hypoxie, HIF1 et HIF2 sont stabilisés et activent l'expression de gènes contenant de l'hypoxie éléments de réponse.108 Plus de 200 gènes sont activés en réponse HIF1 et HIF2, qui permet aux cellules de survivre et de s'adapter à de faibles tensions d'oxygène. [146]

Conformément à l'association entre l'hypoxie et la métastes, HIF1 et HIF2 sont fortement exprimés dans les tumeurs primaires et les métastases. [146]

Analyse immunohistochimique des spécimens de cancer humain indique que la majorité des tumeurs primaires et des métastases ont l'augmentation de la protéine HIF1 et/ou HIF2 par rapport à la tissu adjacent. [146]

En outre, l'expression accrue de HIF est souvent associé à une mortalité patiente accrue. Expérimentalement, surexpression de HIF dans les cellules de tumeur favorise la métastasie, alors que l'inactivation du HIF diminue considérablement le potentiel métastatique des cellules métastatiques de tumeur. Ces cliniques et expérimentaux les résultats indiquent un rôle important pour HIF dans la tumeur métastatique progression. [146.147]

Les HIF influencent plusieurs étapes au sein de la cascade métastatique (Figure.II.7). HIF1 et HIF2 activent les premiers stades de la métasse la tumeur primaire en favorisant emt, invasion, et migration.Les FHI favorisent l'invasion et la migration par le biais de multiples mécanismes. [147]

Tout d'abord, HIF régule le commutateur E- à N-cadherin pendant le phénotype EMT par l'activation de répresseurs D'E-cadherin, y compris Twist1, Zeb1/2, Escargot, et TCF3. Deuxième, HIF directement upregulates l'expression de multiples facteurs à l'origine de l'invasion cellulaire et la migration. Plus particulièrement, HIF est le moteur de l'expression de l'ECM protéine lysyl oxidase (LOX). Augmentation des corrélations d'expression LOX avec une diminution de la survie sans métastes lointaines et de la survie globale dans patients présentant le cancer de sein et de tête et de cou. en outre, LOX l'activation favorise le potentiel invasif et métastatique du sein cellules cancéreuses. Plus important encore, Erler et ses collègues ont démontré que l'inhibition génétique et pharmacologique de LOX dans la métastatique le cancer du sein est suffisant pour prévenir l'invasion

cellulaire induite par l'hypoxie et les métastes. Ces résultats indiquent que LOX est une cible thérapeutique pour le traitement de la maladie métastatique. [147]

HIF régule également l'intravasation et l'extravasation des cellules tumorales la vascularisation. L'activité hIF dans les cellules tumorales entraîne les facteurs qui modulent la cellule endothéliale-endothéliale et l'endothelialtumor interactions cellulaires. L'upregulation de l'angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) par HIF perturbe les interactions extracellulaires-extracellulaires et permet un passage facile des cellules tumorales à travers les vaisseaux sanguins. Simultanément, HIF renforce les interactions cellules tumorales par l'activation de la molécule d'adhérence de cellules L1. Un autre mécanisme par lequel HIF favorise l'intravasation des cellules tumorales et l'extravasation est par l'activation des gènes, qui contrôlent les Perméabilité. Induction hypoxique de VEGF, angiopoietine 2, MMP, et urokinase type récepteur d'activateur de plasminogen en coopération agir pour déstabiliser la paroi vasculaire et permettre la cellule tumorale entrée. [147]

Troisièmement, l'activité hIF dans la tumeur primaire est impliquée dans la formation du créneau métastatique. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'amorçage du site prémétastatique pour le recrutement et la survie dès Les cellules de tumeur est une étape critique dans la colonisation métastatique réussie. Dans les cellules cancéreuses du sein, l'activité HIF entraîne l'upregulation et la libération protéines lOX et LOX (LOXL2 et 4). [147]

Ces protéines recruter des cellules dérivées de la moelle osseuse (BMDC) dans le poumon et amorcer le poumon pour la colonisation métastatique. BMDCs produisent des chemokines qui recrutent des cellules tumorales, ainsi que de stimuler les vaisseaux sanguins invasion. [148]

Un autre mécanisme par lequel les contrôles de signalisation HIF la migration directionnelle des sites métastatiques de cellules tumorales est par l'upregulation du facteur 1 dérivé du stromal (SDF1)/ La signalisation CXCR4. Cellules stromales dans les sites de tissu cible produisent SDF1, qui recrute des cellules cancéreuses exprimant le récepteur CXCR4. [146]

Bien que ces études indiquent un rôle intrinsèque cellulaire important pour l'hypoxie et la signalisation HIF dans la tumeur primaire, les études futures sont attendues avec impatience pour élucider le rôle de la signalisation HIF dans la tumeur cellules de soutien. [146]

Enfin, HIF favorise les phases tardives de métastases par métastases croissance au site éloigné par la stimulation de l'angiogenèse. Semblable à la tumeur primaire, l'angiogenèse est une étape critique pour la métastatique croissance tumorale. VEGF-A est un facteur proangiogénique produit par cellules tumorales qui stimulent le recrutement et la prolifération des cellules endothéliales cellules et soutient les périytes. VEGF-A est un HIF cible et est significativement induite par la signalisation HIF dans les deux tumeurs primaires et métastases. en résumé, HIF affecte multiple les aspects de la métastasie tumorale, ce qui indique que le ciblage thérapeutique des HIF peut être une stratégie efficace pour inhiber sélectivement de multiples aspects de métastes. [149]

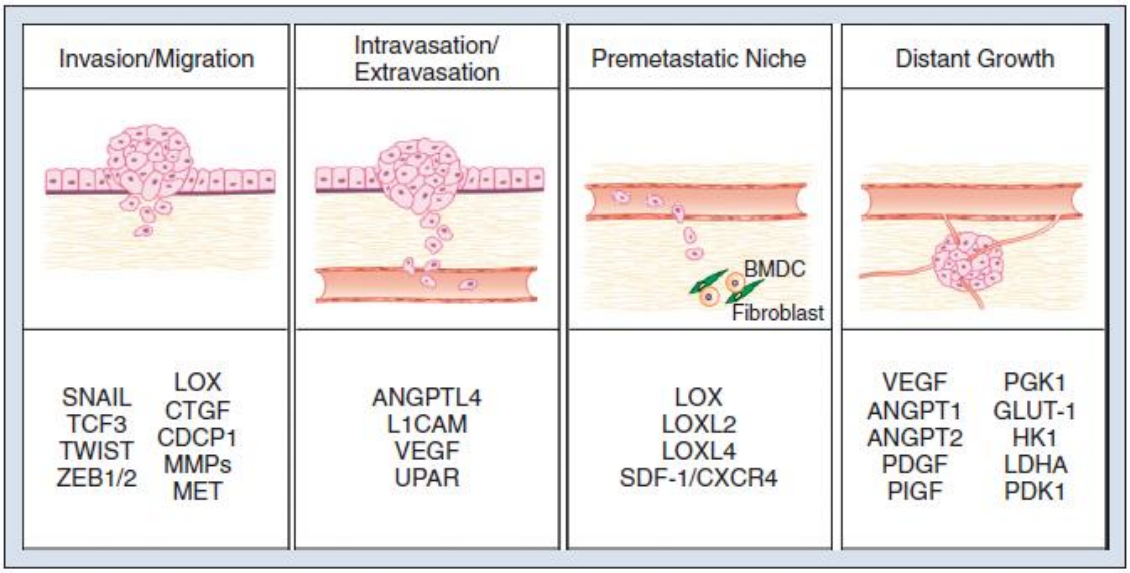


Figure.II.7 : La signalisation du facteur hypoxie-inductible (HIF) régule plusieurs étapes au sein de la cascade métastatique. [130]

II-10-Motifs de métastase (Hypothèses sur les semences et le sol)

Les schémas de colonisation ne peuvent s'expliquer uniquement par les les itinéraires lymphatiques, et transcoelomic précédemment décrits. La propension à certaines tumeurs à semer dans des organes particuliers a été le premier comme la théorie de la « graine et du sol » par Stephen Paget plus de il y a un siècle, en 1889. Par exemple, le cancer de la prostate métastase aux os, le cancer du côlon a tendance à métastaser pour le foie, et le site primaire pour la métastes ovarienne est l'omentum. [149]

La colonisation est un processus extrêmement inefficace qui dépend fortement sur les interactions entre les cellules tumorales « ensemencées » et le « sol » microenvironnement du site secondaire. De nombreux facteurs, y compris formation d'une niche prémétastatique et d'interactions entre les cellules tumorales circulantes et le microenvironnement lointain, déterminé modèles de colonisation. [149]

Niche prémétastatique

Au cours de la dernière décennie, des études ont démontré de manière convaincante que la formation d'un créneau prémétastatique est essentielle à la croissance des extravasating cellules métastatiques de tumeur. Facteurs solubles et moelle osseuse dérivés cellules sont recrutées sur le site éloigné avant l'arrivée des cellules tumorales d'établir un environnement permissif pour la colonisation maligne. Les mécanismes par lesquels la niche prémétastatique est formée restent largement inconnus. Cependant, des études récentes ont montré que les facteurs sécrétée par la tumeur primaire sont directement impliqués dans l'établissement d'un environnement ECM permissif et dans le recrutement de moelle osseuse dérivée cellules du site éloigné. [145]

Les BMDC exprimant VEGFR1, c-kit, CD133 et CD134 ont été détectés à des sites éloignés et augmenter l'angiogenèse à la prémétastatique Sites. L'inhibition ciblée de VEGFR1 a empêché la niche formation et la progression métastatique subséquente. Ce préconditionnement tissulaire peut donc représenter une étape clé qui pourrait être ciblée thérapeutiquement, bien que les études avec la thérapie anti-VEGF ne montrent pas avantage significatif dans la prévention de la croissance métastatique pendant de longues périodes. [149]

Le rôle des cellules progénitrices hématopoïétiques et d'autres BMDC la progression de tumeur est passée en revue par Kaplan et collègues .montrée dans (la figure.II.8). [149]

Une fonction supplémentaire de la niche prémétastatique est de guider métastases à des organes spécifiques. Kaplan et ses collègues ont démontré que l'injection de facteurs sécrétés recueillis à partir de cellules cancéreuses qui métastasent à plusieurs organes pourrait permettre aux cellules cancéreuses qui ne métastasent au poumon lorsqu'il est cultivé comme tumeurs sous-cutanées dans souris à afficher des métastases généralisées en gouvernant BMDC accumulation. [149]

Expression élevée de fibronectine par fibroblastes et cellules fibroblaste-comme résident aux sites prémétastatiques semble être un facteur critique dans le développement de la niche prémétastatique. La clé facteurs tumoraux qui déterminent les sites métastatiques et formation de niches prémétastatiques n'ont pas encore été identifiées, bien que un rôle pour les voies TNF-MD), le TGF-MD et le VEGF-MD a été démontré. [149]

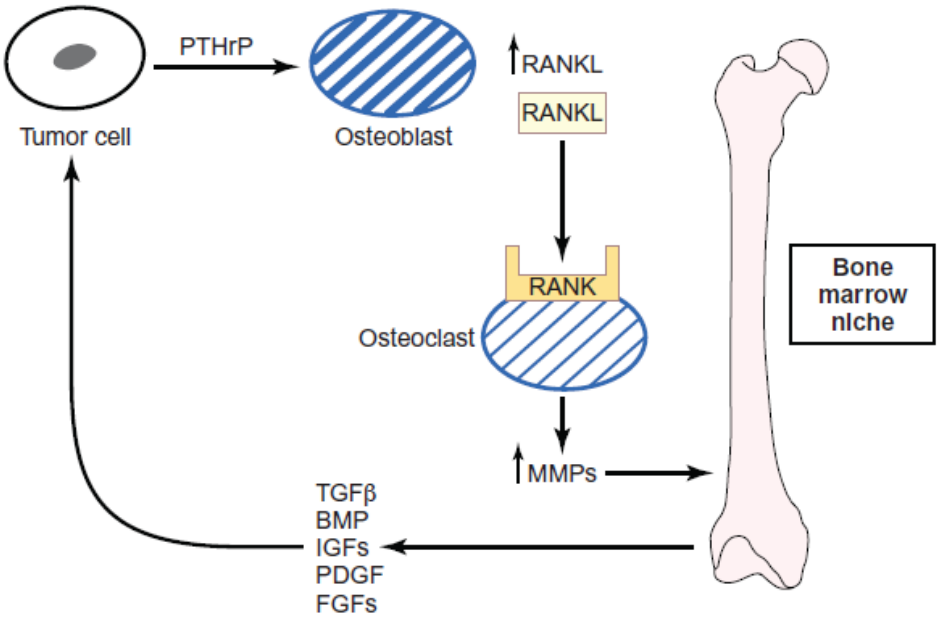


Figure.II.8 : Le cercle vicieux des métastases osseuses ostéoclastes. [130]

Les MMP peuvent également jouer un rôle important dans ce processus. Pour par exemple, la signalisation VEGFR1 s'est avérée nécessaire pour l'induction de l'expression MMP9 dans les cellules endothéliales et macrophages des poumons par des tumeurs primaires éloignées. Ce processus est pensé pour rendre le microenvironnement pulmonaire plus conforme pour invasion des cellules métastasisantes. [150]

Ce concept est soutenu par le constatant que le recrutement de péritéytes et l'angiogenèse ne sont pas observés chez les souris porteuses de tumeurs avec les cellules de moelle osseuse knock-out MMP9. En outre, MMP2 et MMP9 dérivés du stromales ont également été contribué à l'établissement et à la croissance des métastases. [150]

Bien que les preuves indiquent que les MMP jouent plusieurs rôles dans les métastases, essais cliniques avec des inhibiteurs MMP n'ont pas montré efficacité. En grande partie, ce résultat est dû à des toxicités tissulaires normales et rôles contradictoires dans les métastases.[150]

Spécificité de l'organe

La distribution d'organes de métastases d'une tumeur primaire n'est pas aléatoire. Minn et ses collègues ont utilisé l'imagerie par bioluminescence pour révéler des modèles de formation de métastes par les cellules cancéreuses du sein humain chez les souris. [150.151]

Ils ont également montré que les cellules individuelles de là l'effusion d'une patiente atteinte d'un cancer du sein a montré des modèles distincts de métastase spécifique à l'organe.140 Les descendants à cellule unique population a démontré différentes capacités à métastaser à la médulle osseuse, pulmonaire ou surrénale. Ces études indiquent que des exigences existent pour les cellules tumorales circulantes pour coloniser des Organes. [150.151]

Les facteurs contribuant à la colonisation spécifique aux tissus inclure des facteurs intrinsèques cellulaires dans les cellules tumorales disséminées et des facteurs spécifiques dans le microenvironnement tissulaire. [150.151]

Certains des molécules intrinsèques cellulaires clés déterminant les métastases propres à l'organe ont été identifiées et sont brièvement discutés dans la section suivante. En outre, nous commençons à démêler les mécanismes par lesquels infiltrer les cellules tumorales "éduquer" le stroma tissulaire normal à distance sites pour soutenir la croissance métastatique. [151]

Élucider la signalisation complexe réseaux qui existent entre les cellules tumorales et leur microenvironnement tissulaire offrir de nouvelles possibilités de thérapie ciblée contre le cancer. [151]

Un exemple (Métastases au poumon)

Les métastases pulmonaires sont fréquemment observées chez les patients sarcome, le sein, le mélanome, les cancers gastro-intestinaux et rénaux. Parce que le débit cardiaque de l'artère pulmonaire circule les poumons, une incidence élevée de métastases pulmonaires chez les patients, le cancer peut être attendu sur la base du flux sanguin seul. [151]

Métastases donc souvent initier dans les artérioles pulmonaires et plus tard traverser la membrane du sous-sol dans le parenchyme pulmonaire. [151]

TGF-et-NF-B faciliter ce processus dans le cancer du sein, tout comme l'ostéopontine dans le cancer et l'ezrin dans l'ostéosarcome et le cancer du sein. Dans des études vivo ont identifié une signature d'expression génique pour les métastases, y compris plusieurs protéines localisées et sécrétées par la membrane qui a été validé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. [152]

Fait intéressant, ce groupe de gènes a été en mesure d'induire une métasse pulmonaire lorsque exprimés ensemble mais pas individuellement, suggérant une coopération essentielle entre les protéines. Augmentation de l'expression des protéines antiapoptotiques comme bcl2 et Bcl-xl est également observée dans les métastases pulmonaires, ce qui survie et de fournir une résistance à la thérapie. [153]

Ajoutant à la complexité des interactions de signalisation nécessaires pour colonisation métastatique réussie dans le poumon, des études récentes ont a révélé que les interactions entre les cellules souches du cancer du sein et le stroma de poumon sont nécessaires pour la colonisation métastatique. L'ECM composants TNC et POSTN ont récemment été montrés pour être facteurs

essentiels nécessaires pour que les cellules initiatrices de tumeurs forment des métastases dans le poumon. [154]

Malanchi et collègues ont montré que la tumeur les cellules induisez l'expression postN dans les myofibroblastes de poumon à initier la colonisation et maintenir leur phénotype de cellules souches. Même façon Oskarsson et ses collègues ont démontré un rôle pour les protéines TNC dans le soutien de la cellule souche du cancer du sein phénotype et métastases dans le poumon. [146]

Intéressant, études antérieures ont montré que les complexes de forme du CNT et du POSTN ainsi que les collagène de type I et la fibronectin eCM. Il a été démontré que POSTN promeut l'incorporation du CNT dans l'ECM renforcé l'architecture ECM, suggérant que ces facteurs peuvent agir par des voies similaires dans la promotion de la métaste des cellules souches cancéreuses. À l'appui de cette notion, le maintien de la cellule souche cancéreuse phénotype par le CNT et POSTN a été médiatisé au moins en partie par l'induction de la signalisation WNT. [155]

Ces études suggèrent que les voies de signalisation de signalisation médiées par l'ECM peuvent être une stratégie efficace contre les métastes des cellules souches cancéreuses. [156]

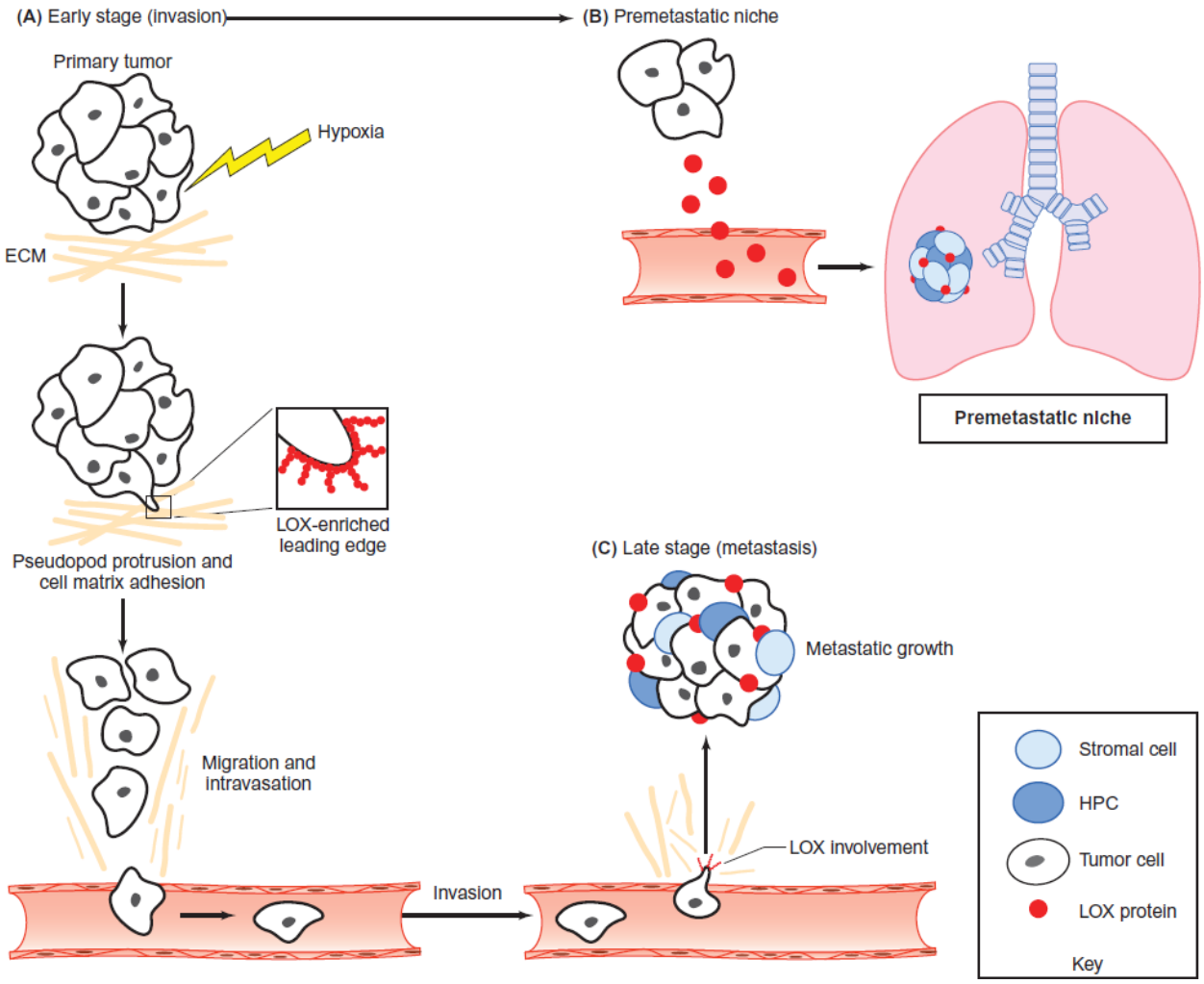


Figure.II.9 : Le rôle de lysyl oxidase (LOX) dans les métastes. [130]

II-11- Approches immunologiques du traitement du cancer

Les principales stratégies de l'immunothérapie anticancéreuse ont pour objectifs de fournir des effecteurs anti tumoraux (anticorps ou lymphocytes T) aux patients, d'immuniser activement les patients contre leurs tumeurs et de stimuler les réponses immunitaires antitumorales du patient. [98.107.109]

À l'heure actuelle, le traitement des cancers généralisés (qui ne peuvent pas subir de résection chirurgicale) est basé sur la chimiothérapie et la radiothérapie, deux modes de traitement aux effets dévastateurs pour les tissus normaux non tumoraux. [98]

Comme la réponse immunitaire est hautement spécifique, on a longtemps espéré qu'une immunité spécifique des tumeurs pourrait être utilisée pour éradiquer de manière sélective les tumeurs, sans nuire au patient. [98.99.100]

L'immunothérapie reste l'un des objectifs majeurs des immunologistes des tumeurs ; de nombreuses approches thérapeutiques ont été tentées dans des modèles animaux et chez l'homme. [98.99.102.107]

L'une des premières stratégies d'immunothérapie antitumorale a été fondée sur différentes formes d'immunisation passive, dans laquelle des effecteurs immuns étaient injectés à des patients cancéreux. Des anticorps monoclonaux dirigés contre différents antigènes tumoraux, souvent couplés à des toxines puissantes, ont été expérimentés dans de nombreuses formes de cancer. [98.100.121.123]

Les anticorps se lient aux antigènes tumoraux, après quoi soit ils activent les mécanismes effecteurs de l'hôte, comme les phagocytes ou le système du complément, soit ils délivrent les toxines aux cellules tumorales. [98.100.110.124]

Les anticorps spécifiques de la molécule CD20, qui est exprimée sur les lymphocytes B, sont utilisés pour traiter les tumeurs des lymphocytes B, généralement en association avec une chimiothérapie. Du fait que CD20 n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques, la population des lymphocytes B normaux se reconstitue après l'interruption du traitement par les anticorps. [98.99.113]

D'autres anticorps monoclonaux utilisés en immunothérapie peuvent agir par blocage de la signalisation d'un facteur de croissance (par exemple l'anti-HER2/neu pour le cancer du sein) ou par inhibition de l'angiogenèse (par exemple l'anticorps contre le facteur de croissance des endothéliums vasculaires pour le cancer du côlon et d'autres tumeurs). [98.99.109.106]

Des lymphocytes T peuvent être isolés du sang ou d'infiltrats tumoraux d'un patient, mis en culture avec des facteurs de croissance, qui les font proliférer, puis réinjectés au même patient. Ces lymphocytes T contiendront vraisemblablement des CTL spécifiques de la tumeur, qui la trouveront et la détruiront. Cette approche, appelée « immunothérapie cellulaire adoptive », a été testée dans plusieurs cancers métastatiques, mais a produit des résultats variables en fonction des patients et des types de tumeurs. [98.99.109.133]

De nombreuses nouvelles stratégies d'immunothérapie anticancéreuse sont fondées sur la stimulation des réponses immunitaires de l'hôte contre les tumeurs (figure .II-10). [98]

L'un des procédés permettant de stimuler les réponses immunitaires dirigées contre les tumeurs consiste à vacciner les patients avec leurs propres cellules tumorales ou avec des antigènes

provenant de ces cellules. Une raison importante justifiant la caractérisation des antigènes tumoraux est qu'il devient alors possible de les produire pour vacciner les individus contre leurs propres tumeurs. [98.99.102]

Les vaccins peuvent être administrés sous forme de protéines recombinantes associées à des adjuvants. Plus récemment, un grand intérêt a été porté à la technique suivante : des cellules dendritiques de patients sont mises en culture (en isolant des précurseurs se trouvant dans le sang et en les multipliant par culture avec des facteurs de croissance) ; elles sont ensuite exposées aux cellules tumorales ou aux antigènes tumoraux, puis ces cellules dendritiques incubées avec des cellules tumorales sont utilisées comme vaccins. [98.117.118.119]

On espère ainsi que les cellules dendritiques portant des antigènes tumoraux mimeront la voie normale de présentation croisée et donneront naissance à des CTL actifs contre les cellules tumorales. [98.99.102.109]

Une autre approche de vaccination utilise un plasmide contenant un ADN complémentaire (ADNc) codant un antigène tumoral. L'injection du plasmide entraîne l'expression de l'ADNc dans les cellules hôtes, notamment les APC, qui ont capturé le plasmide. Les APC produisent l'antigène tumoral, induisant ainsi des réponses par les lymphocytes T spécifiques. [98.99.107.111]

On peut prévenir le développement de tumeurs causées par des virus oncogènes par vaccination contre ces virus. Deux vaccins qui se sont avérés remarquablement efficaces sont dirigés contre le virus de l'hépatite B (cause de nombreux cancers du foie) et le papillomavirus humain (cause du cancer cervical). [98.99.107.111]

Les problèmes soulevés par l'identification des antigènes tumoraux immunogènes et par le développement de vaccins efficaces ont conduit certains immunologistes des tumeurs à considérer que la meilleure stratégie thérapeutique consistait à laisser les patients élaborer leurs propres réponses immunitaires spécifiques des tumeurs et à mettre au point des traitements permettant d'optimiser ces réponses.[98.99.107]

Une approche visant à atteindre cet objectif consiste à traiter les patients par des cytokines stimulant les réponses immunitaires. La première cytokine ayant été utilisée dans ce but a été l'interleukine- 2 (IL-2), mais son utilisation a été limitée à cause d'effets toxiques graves aux fortes doses nécessaires à la stimulation des réponses cellulaires T antitum orales. [98.99.109.113]

De nombreuses autres cytokines ont été testées dans le cadre de traitements systémiques ou d'administrations locales au niveau des tumeurs. Dans une variante de cette approche, un gène codant pour une cytokine peut être exprimé dans les cellules tumorales et utilisé pour immuniser le patient (figure .II.10). [98.99.124]

On espère ainsi augmenter les réponses des lymphocytes T contre les antigènes tumoraux. Le même principe est à l'origine des études expérimentales dans lesquelles la molécule de costimulation B7 est exprimée dans les cellules tumorales ; ces cellules exprimant B7 sont ensuite utilisées comme vaccins antitumoraux. Une variation intéressante et récente de cette idée de stimuler les réponses immunitaires de l'hôt contre les tumeurs est d'éliminer les signaux inhibiteurs normalement adressés aux lymphocytes. [98.99.107.109.108]

Dans certains modèles animaux, le blocage du récepteur inhibiteur des lymphocytes T, CTLA-4 a entraîné de fortes réponses immunitaires contre les tumeurs transplantées. Un grand nombre de ces nouvelles stratégies de stimulation de l'immunité antitumorale s'appuient sur notre meilleure compréhension de l'activation et de la régulation des lymphocytes, et constituent par conséquent des stratégies rationnelles (par opposition aux stratégies empiriques). [98.99.102.103]

©

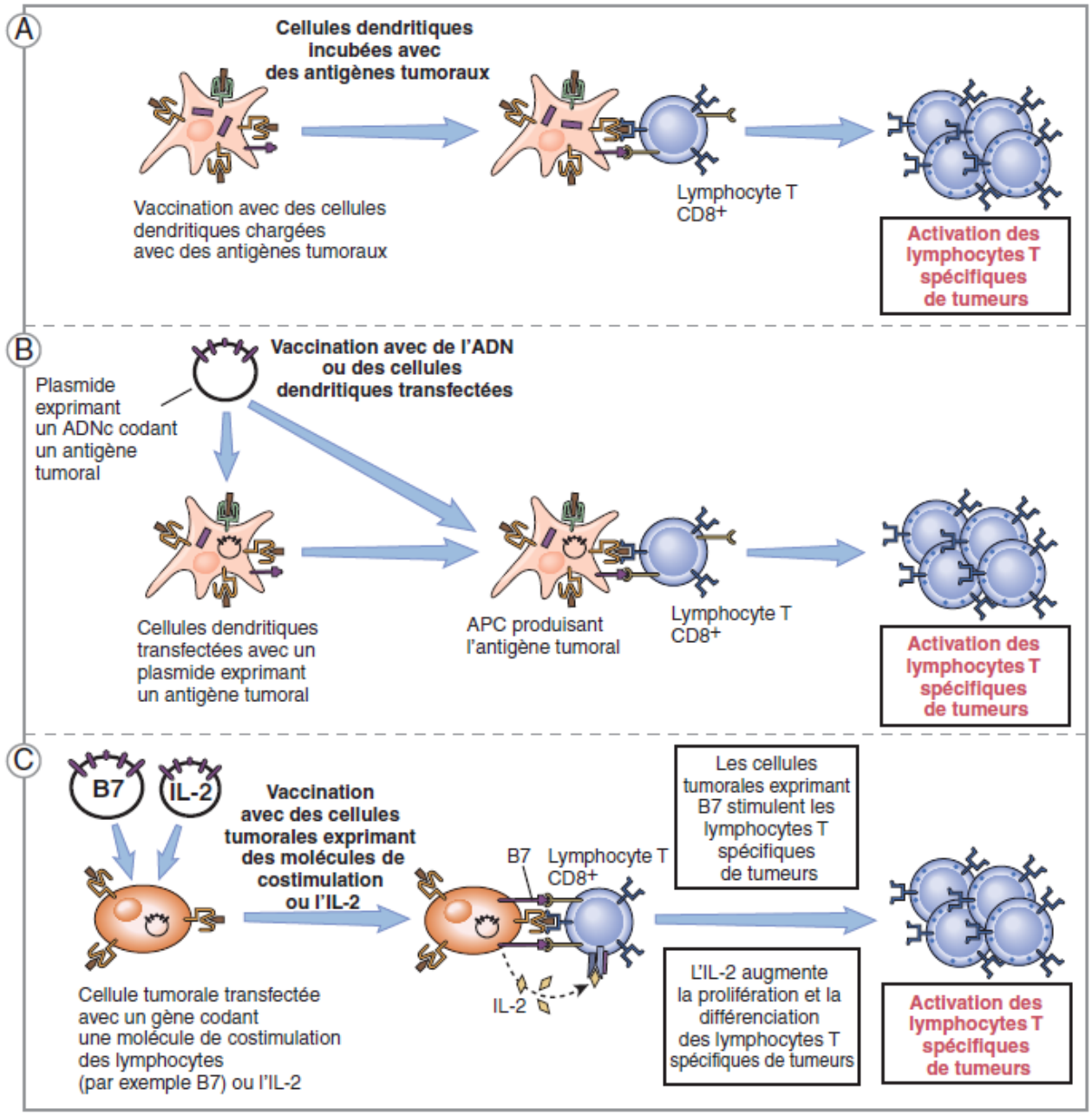


Figure.II.10 : Stratégies pour amplifier les réponses immunitaires antitumorales. [98]

II-12-Conclusion

Dans ce chapitre on a étudié la perturbation du système immunitaire, et son impact sur l'auto-immunité, ainsi que le développement des cancers.

Chapitre III : partie Expérimentale

Introduction :

Le présent travail consiste une étude épidémiologique de certain types de cancer au niveau de wilaya de Médéa l'objectif est d'apprécier l'évolution et l'incidence de ces types de cancer afin d'identifier les facteurs de risque communs de notre population d'étude.

Objectif

Notre but est de révéler l'évolution des différents types des cancers les plus fréquents dans la wilaya de Médéa, ainsi que les facteurs de risque majeurs qui pourrait expliquer éventuellement l'augmentation croissante de cette pathologie.

Période d'étude

La durée de stage pratique s'étale de juin 2019 à septembre 2019**.**

Notre étude est déroulée dans l'EPH de la wilaya de Médéa plus précisément dans le service d'oncologie ainsi un questionnaire a été mis à la disposition des patients en cours de chimiothérapie, et même les nouveaux malades. Quant au service d'oncologie au niveau de l'EPH de Médéa, le nombre de population étudiée était de plus de 90 cas.

Méthodologie et paramètres étudiés

Nous avions élaboré deux questionnaires (fiche technique) (annexe 1) où avaient été Consignées toutes les données. Un pour les patientes et un autre pour les oncologues

Questionnaire dédié aux patients

Facteurs de risques

Dans notre étude on s'est intéressé aux principaux facteurs retrouvé dans la littérature tel que :

- **L'âge**

La tranche d'âge pour les femmes de 26 à 75ans, et pour les hommes de 40 ans jusqu'à 80 ans.

- **Statut marital**

Dont on à étudier l'influence de ce statut sur l'activité hormonale, est précisément chez la femme.

- **Contraception orale**

On a obtenu les résultats de ce paramètre directement des patientes en les interrogeant de la durée des contraceptifs utilisés.

- **Alimentation**

Pour cela on a interrogé les patients sur la composition de leur ration quotidienne avant le diagnostic positif du cancer où on a insisté sur la consommation excessif des légumes de la viande ou bien équilibré.

- **Les épices**

Pour ce facteur, toutes les familles font une large utilisation des épices, surtout les épices broyer, notons la présence des produits chimique toxique tel que les métaux lourds, ce qui est confirmé par des analyses de control de qualité de SAIDAL Antibiotical.

- **Les maladies chroniques**

De plus, on les a interrogés sur les maladies chroniques qui ont des affections de longue durée qui en règle générale, évoluent lentement (diabète, HTA et l'ashme).

- **Menarchies (âge du flux menstruel)**

Ce facteur concerne seulement les femmes, pour préciser l'âge de La première fois que la femme a ses menstruations.

- **Nombre de grossesses**

Ce facteur concerne seulement les patientes qui ont déjà accouché, afin de déterminer le nombre d'enfants qui est considéré comme facteur protecteur contre le cancer.

- **Accouchement**

De plus, on a demandé à chaque femme qui a déjà accouché de déterminer le type d'accouchement de chaque grossesse (accouchement vaginal, césarienne).

- **Allaitement**

D'une part on a demandé à chaque patiente si elle a allaitée et combien de temps, d'autre part on a demandé aux femmes mariés /veuves/divorcés si elles avaient allaités leurs enfants et combien de temps.

- **Tabagismes**

On a demandé aux patients s'ils sont exposés au tabac soit d'une façon passive ou active.

Résultat et discussion

Durant notre stage on a interrogé une population plus de 95 patients qui étaient en cours de séances de chimiothérapie y compris les nouveaux patients. Le questionnaire figurant en annexe traite des différents facteurs pouvant favoriser l'évolution de la maladie.

Age

la figure III.1 représente les résultats de répartition de la population étudiée selon l'âge où l'on observe que la tranche d'âge la plus touchée est plus de 50 ans avec un pourcentage de 53,70% suivi par celle entre 30 et 50 ans avec un pourcentage de 45,25% tandis que l'atteinte chez les patientes moins de 30 ans est quasiment très rare 1,05%.

L'âge a une influence importante sur la probabilité d'être atteint du cancer. La plupart des carcinomes surviennent dans les dernières années de la vie (> 55 ans) [60] ce qui est d'accord avec nos résultats. Le cancer est la principale cause de décès chez les femmes âgées de 40 à 79 ans et chez les hommes âgés de 60 à 79 ans ; la baisse du nombre de décès après 80 ans est due au nombre moins élevé de personnes atteignant cet âge. L'incidence croissante du cancer avec l'âge s'explique probablement par l'accumulation de mutations somatiques associée à l'apparition de néoplasmes malins. Le déclin de la compétence immunitaire qui accompagne le vieillissement peut également être un facteur de risque [59].

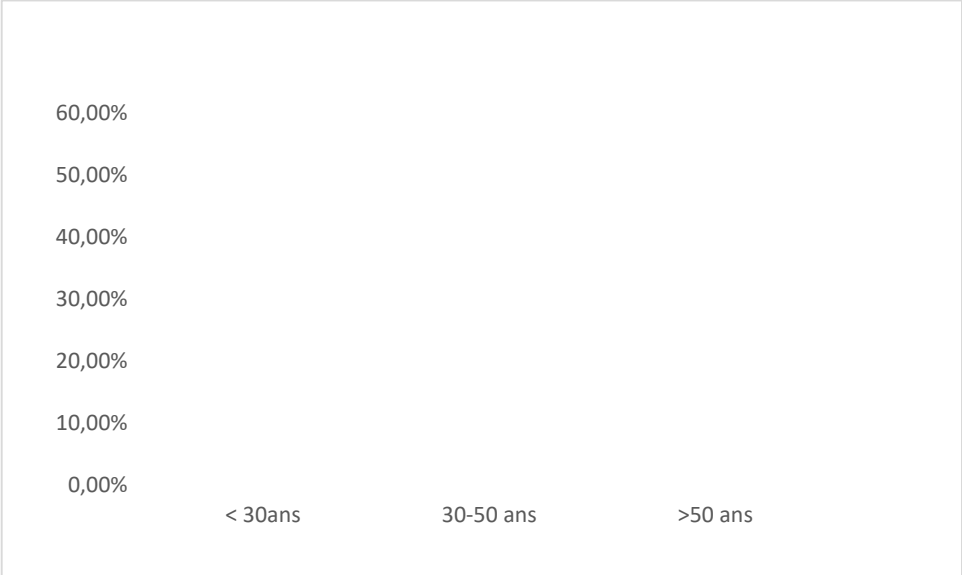


Figure. III.1 l'évolution des cancers en fonction de l'âge.

Cancer du sein

Comme tous les types de cancer L'âge a une influence importante sur la probabilité d'être atteint du cancer de sein FigIII.2

La tranche la plus touché est entre 30-50 ans avec un pourcentage de 66.60 %.

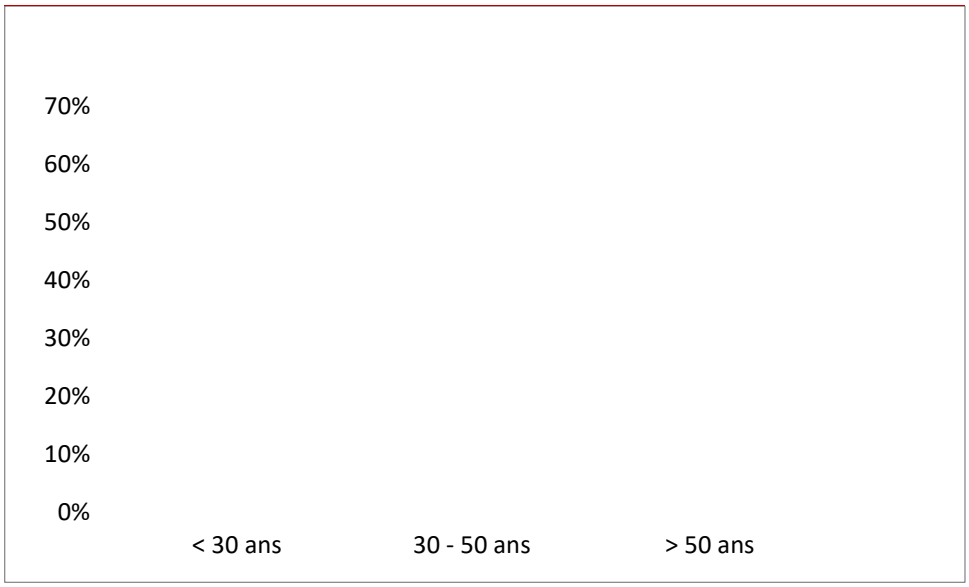


Figure III.2 l'évolution du cancer de sein en fonction de l'âg

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein, avec une courbe d'incidence augmentant de 30 à 70 ans et tendant à décroître légèrement après 80ans .L'âge moyen du diagnostic est de 61 ans avec un pic entre 60 et 69 ans [152].

Par contre il est exceptionnel avant 25 ans et très rare avant 30 ans. Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune. Selon le professeur Bendib, sur une série de 683 cas traités en 2003 au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, 40,4% des sujets atteints de cancer du sein ont moins de 50 ans.

Régime alimentaire

Malgré que le pourcentage des patient qui prend un régime équilibré, y compris les patients consommant plus de légume est supérieur à ceux qui consomme de la viande on note la même incidence de cancer FigIII.3, en peut expliquer ce paradoxe par la consommation excessive des épices broyés par ces dernier FigIII.4.



Figure III. 3. Evolution du cancer du sein en fonction du régime alimentaire.

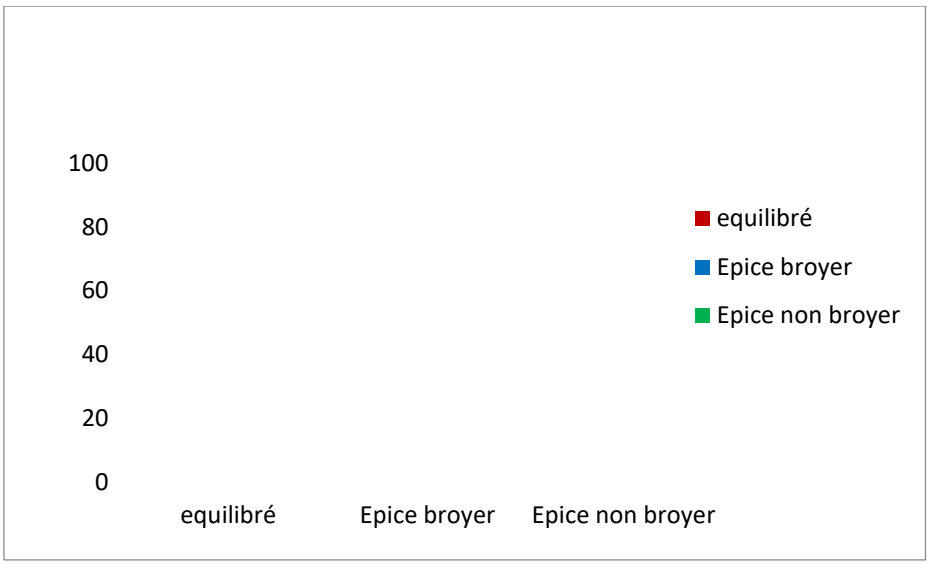


Fig. III. 4. L'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du sein.

La DGCCRF a vérifié la qualité des épices au regard des spécifications figurant dans les normes concernées. Les analyses permettaient de détecter d'éventuelles adultérations ou substances de charge ; de vérifier l'absence de colorants interdits (artificiels ou non) et de s'assurer que les étiquetages mentionnaient bien, lorsque cela était nécessaire, la présence des substances allergènes. [153.]

Les défauts de qualité concernent la moitié des anomalies constatées

Un quart des contrôles a conduit à constater des défauts de qualité. Les services ont ainsi relevé des qualités annoncées qui ne correspondaient pas à la réalité (présence d'ingrédients de substitution, critères physico-chimiques non respectés, annonce d'une catégorie supérieure à celle observée…) et la présence d'autres épices ou ingrédients non annoncés.

Par exemple, un safran vendu comme de la « fleur de safran » était constitué à 100 % de fleur de carthame. Un curcuma destiné à l'alimentation contenait une autre espèce de curcuma (du Curcuma xanthorriza), qui est parfois utilisée en tant que plante médicinale et peut avoir des effets secondaires. Un échantillon de cannelle était annoncé comme étant originaire du Sri Lanka alors qu'il s'agissait en fait d'une cannelle chinoise (de moindre qualité et moins chère), contenant une quantité importante de coumarine (contrairement à la cannelle chinoise, celle du Sri Lanka en contient très peu).
[153]

Des substances de charge détectées

La substance de charge est une substance volontairement ajoutée à l'épice pour augmenter artificiellement la masse du produit vendu et en diminuer le coût de revient.
Lors des contrôles, les substances de charge observées étaient des amidons exogènes, du sel, de la matière minérale (sable), du grignon d'olive et des matières endogènes, comme des étamines de crocus dans les safrans. La falsification par des substances de charge est une pratique courante puisqu'elle représente 19 % des anomalies, elle est donc particulièrement ciblée lors des contrôles. [153]

Manque liés à l'étiquetage

Les services de la DGCCRF ont relevé des défauts d'étiquetage : 7 % des échantillons analysés contenaient des allergènes non mentionnés et 17 % présentaient un étiquetage déficient, un poids net inférieur à celui annoncé, l'utilisation d'une taille de caractères inférieure à celle fixée par la réglementation pour l'indication de la quantité nette ou encore une mauvaise dénomination du produit. Des manquements liés à l'emploi de la langue française ont également été observés.
Les contrôles montrent que l'épice présentant le plus d'anomalies est le safran (81 %), épice pour laquelle les contrôles ont été orientés vers les produits présentant des défauts visuels nettement apparents. Viennent ensuite les poivres (59 %), les paprikas et piments (54 %), les curry +et curcumas (41 %) et les autres épices et mélanges (35 %). L'enquête de la DGCCRF révèle également que le marché des épices s'avère fortement entaché par les pratiques frauduleuses qui portent atteinte à la qualité des produits ainsi qu'à leur image. Un risque sanitaire existe également, notamment sur les personnes allergiques qui absorberaient des produits contenant des substances allergènes non annoncées. Face aux risques encourus, des vérifications dans ce secteur vont se poursuivre. [154]

Bien que les facteurs alimentaires précis qui influent sur le risque de cancer restent un sujet de débat, une grande variation géographique dans l'incidence du carcinome colorectal, du carcinome de la prostate et du carcinome du sein a été attribuée aux différences de régime. Étant donné qu'une épidémie d'obésité aux États-Unis se propage à d'autres régions du monde, il est à craindre que ce poids soit fortement associé au risque de cancer. Globalement, les personnes les plus obèses de la population américaine ont des taux de mortalité plus élevés de 52% (hommes) à 62% (femmes) dus au cancer que leurs homologues plus minces ; Il en résulte qu'environ 14% des décès par cancer chez les hommes et 20% chez les femmes peuvent être attribués à l'obésité [153].

Maladies chroniques

La figure III.5 Montre que notre population d'étude présente que moins de 50% ayant une de ces maladies chroniques.

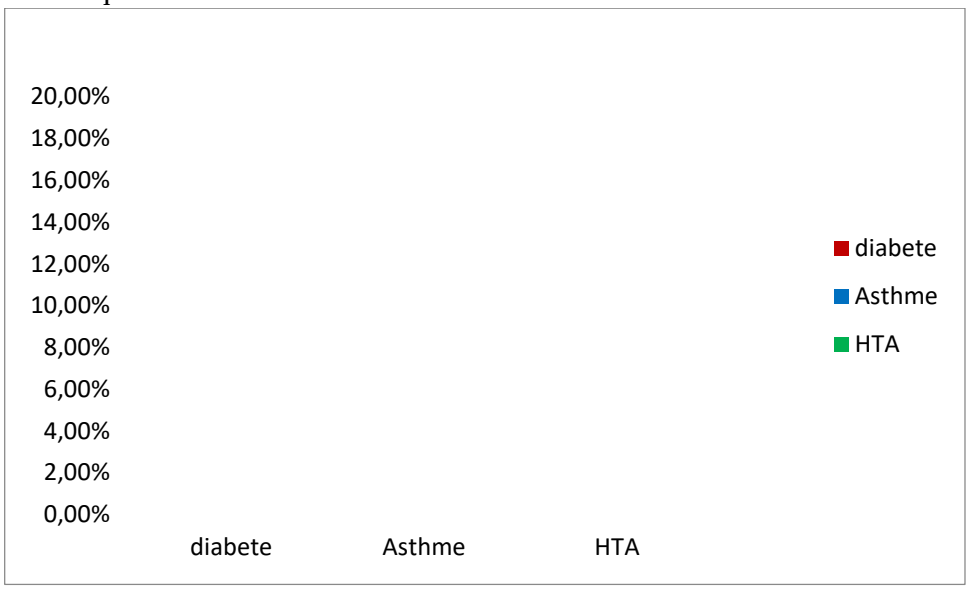


Figure III.5 relation entre maladie chronique et cancer du sein.

Les personnes atteintes de diabète courent 20% plus de risques de développer un cancer colorectal et 5% plus de risques de développer un cancer du sein que leurs homologues sans diabète. Les diabétiques atteints d'un cancer s'en tirent également moins bien, avec 25% et 29% plus de risques de mourir que leurs pairs non diabétiques. [155]

Etat maritale, grossesse et allaitement

Dans notre effectif, la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein sont des femmes mariées plus de 80%.Cette constatation est en désaccord avec les travaux de **Senhadji** qui publie que les femmes célibataires sont plus susceptibles à développer un cancer du sein que les femmes mariées (**Senhadji, .2009**).



Figure III.6 la relation entre l'état marital et le cancer du sein.

Dans notre effectif, la majorité les femmes atteintes d'un cancer du poumon sont des femmes mariées 90% et seulement 10% sont célibataires.

Allaitement

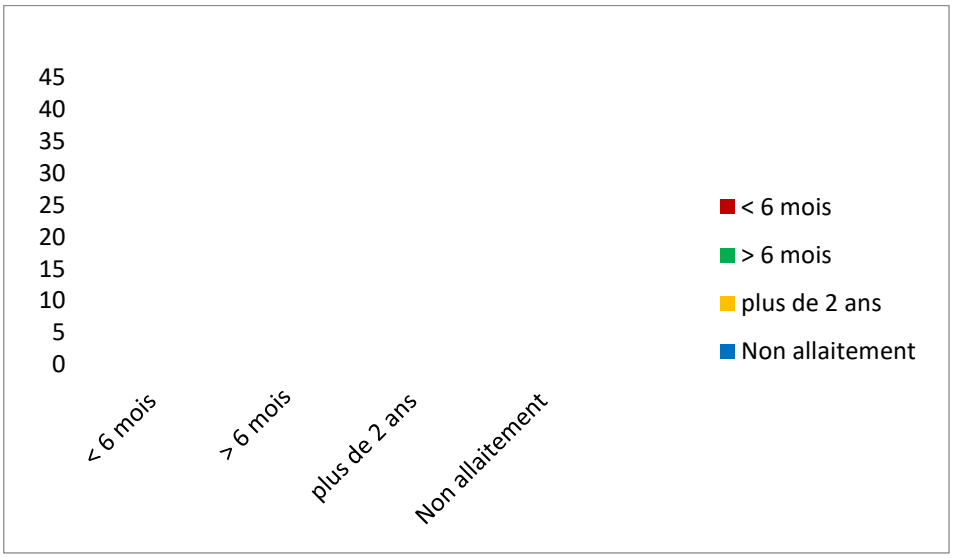


Fig.III.7 pourcentage de femme allaitante, et cancer du sein.

Dans notre effectif, la durée de lactation qui est moins de 6 moins est 10.4%, alors que les femmes qui sont allaité plus de 6 moins 31.25% .Le pourcentage les femmes qui ont une durée de l'allaitement plus de 2 ans 12.75 % .Et le pourcentage des femmes qui non pas allaité 41.6%

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le Risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont Possibles. Au niveau

hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'oestrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux E2 et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogénèse mammaire. (Byers T.Graham S., Rzepka T ; 1985)

Grossesse

Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation [156].

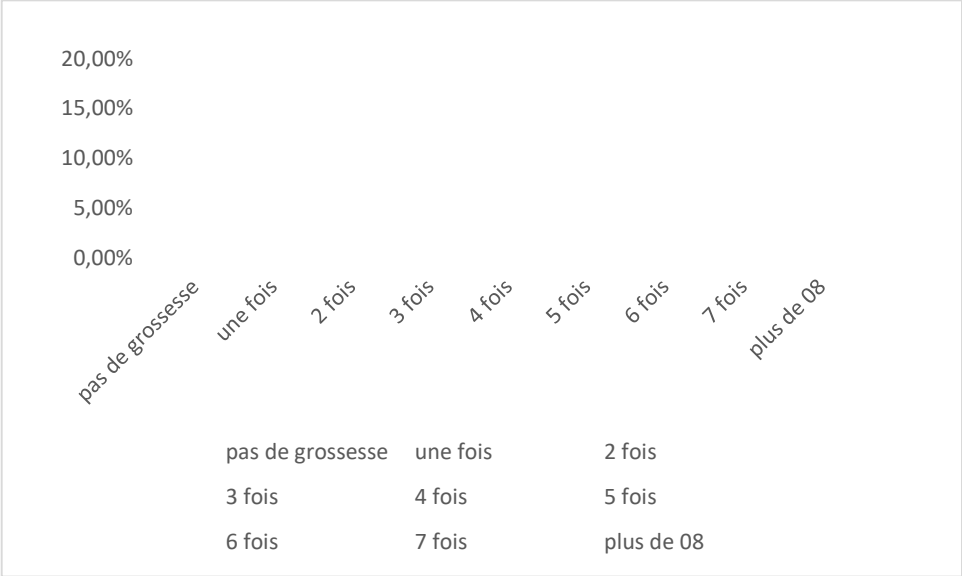


Figure III.8 nombre de grossesse avec cancer du sein

D'après notre étude la figure III.8 ci- dessus représente la répartition des femmes selon le nombre de grossesse .on observe que seulement 18.75% de des femmes sont nullipares alors que les 79.25%ont déjà accouché au moins une fois avec des variations dans le pourcentage selon le nombre d'enfants.

Mac Mahon a signalé en **1993** que les femmes nullipares ont un risque plus élevé de cancer du sein par rapport aux femmes qui ont des enfants. En effet, le nombre d'enfants ou la multiparité à un effet protecteur contre le cancer du sein.

Hinkula et ses collaborateurs(2001) ont trouvé que le risque d'avoir un cancer mammaire diminue d'environ 30% chez les femmes qui ont eu de 8 à 9 grossesse à terme, ce qui confirme les résultats de notre analyse dont la plus grande fréquence (76,25 %) de la parité et celle des femmes qui ont entre 1 et 5 enfants contre une faible fréquence (7 ,50%) chez celles qui ont enfanté plus de 8 enfants .

De la même manière les travaux de **Russo et ses collaborateurs (2005)** ont montré qu'avoir des enfants diminue l'exposition d'une femme aux oestrogènes au cours de sa vie et donc au risque du

cancer du sein, d'autres pensent que chaque grossesse réduit le risque de cancer du sein de 7% **(CGHF, 2002)**

Pilule et flux menstruelle

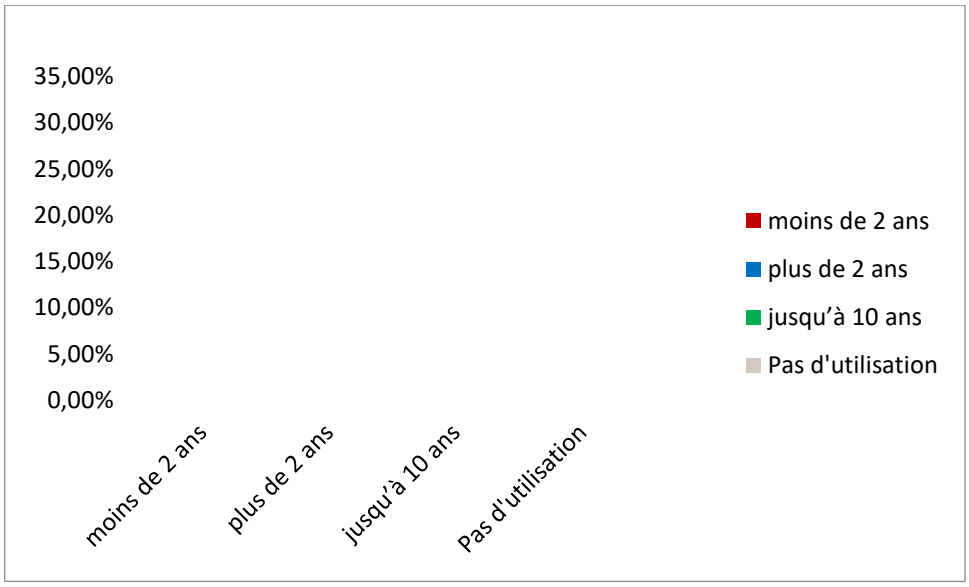


Figure III.9 l'influence de la consommation de la pilule en fonction de cancer

Dans notre série, 20.80% des patientes ont utilisé des contraceptifs oraux pour une durée moins de 2ans et celles pour une durée plus de 2 ans 31.25% alors que les patientes qui ont utilisé les contraceptifs jusqu'à 10 ans 16.60% et les patientes qui non pas utilisé totalement 31.25%.

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules œstre-progestatives augmentait de façon significative le risque de développer un cancer du sein. Cependant l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse.

Une étude portant sur 4575 femmes atteintes de cancer du sein et 4682 femmes témoins a objectivé un risque relatif de 1,0 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et de 0,9 pour celles qui les ont déjà pris. Le risque relatif n'augmente pas systématiquement avec des périodes d'utilisation plus longues ou avec des doses plus élevées d'œstrogènes. (**Marchbanks et *al*, 2002**).

Une autre étude plus récente chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein. Cependant, cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule tri phasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde (**Hunter et *al*, 2010).**

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en oestrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein **(Grabrick et *al* ,2000**).

Quant aux facteurs hormonaux exogènes, les contraceptifs oraux semblent jouer un rôle important dans la carcinogénèse mammaire.

Tenant compte qu'au moins les 2/3 des patientes ont pris des contraceptifs oraux (46%),il a été démontré par **GREISIER** en **2005**, que la pilule contraceptive augmenterait le risque de cancer du sein ,ce risque disparait lentement après l'arrêt de son utilisation(**Greiser CM, Greiser EM, Doeren M ,2005)** .

Ainsi l'utilisation de ces médicaments tard dans la vie reproductive entraine une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel est appréciable.(**Collaborative Groupe On Hormonal Factors In**

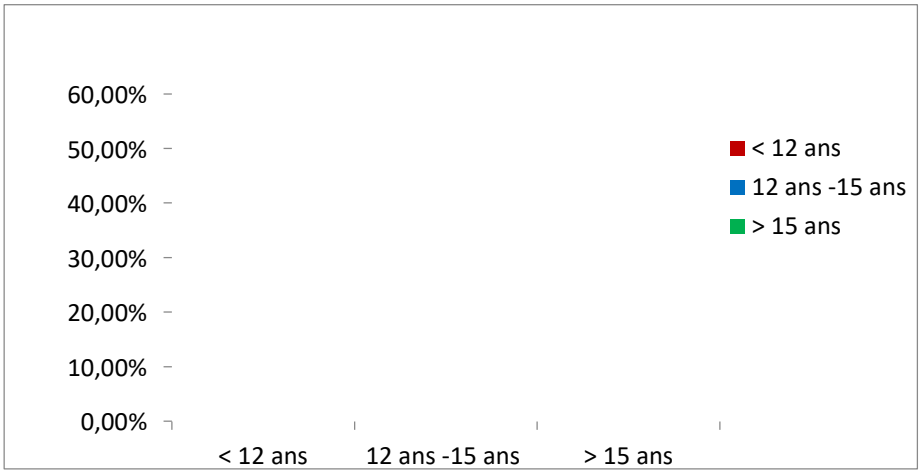


Figure III.10 l'Age de flux menstruel avec cancer du sein

La figure ci-dessus représente l'âge des premières menstruations de la femme.

La tranche la plus élevée est entre 12ans -15ns avec un pourcentage de 56.50%. Alors que 6.5% des femmes ont leurs menstruations à l'âge de moins de 12 ans et 37% des femmes ont leurs menstruations à l'âge de plus de 15 ans.

Tabagisme

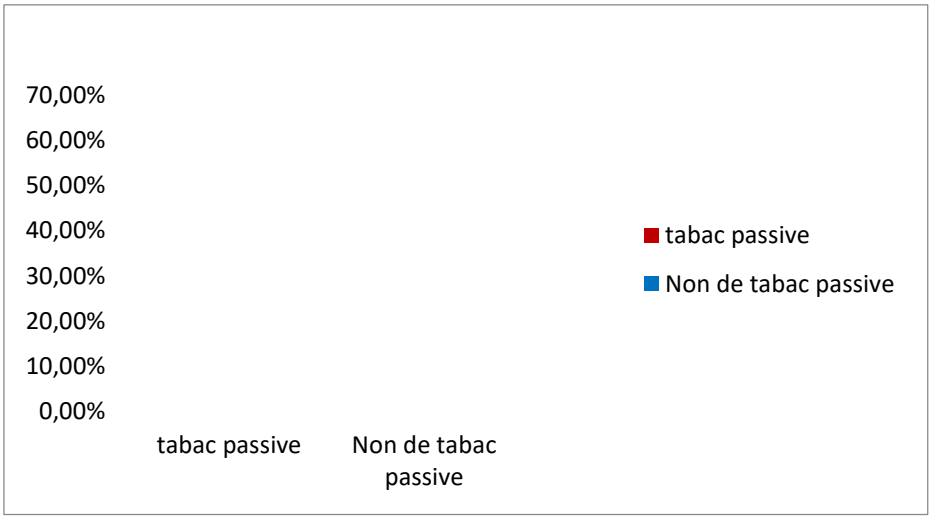


Figure III.11 l'évolution de cancer du sein en fonction du tabac

Dans notre séries les patientes qui ont exposé au tabac passive présentent pourcentage de 40.50% alors que les patientes qui n'ont pas exposé au tabac 60.50%.

La consommation de tabac entraîne une augmentation du risque de plusieurs cancers, dont le cancer du sein : de nombreuses études ont confirmé le lien entre tabac et cancer du sein.

Une augmentation de 10% à 40%.

Plus de 150 études épidémiologiques revues par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2009 ont mis ce lien en évidence. Les études de cohorte les plus récentes montrent une augmentation du risque de l'ordre de 10 à 40 % en particulier lors d'expositions longues ou avant une première grossesse. Quant au tabagisme passif, il augmenterait également le risque de cancer du sein surtout au moment de la pré-ménopause. [157]

Un risque plus élevé avec le tabagisme actif.

En 2008, un rapport d'expertise sur les liens entre l'exposition à des facteurs physiques, chimiques.En 2008, un rapport d'expertise sur les liens entre l'exposition à des fac ou biologiques présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou l'alimentation et neuf types de cancers ont montré que des femmes exposées au tabagisme passif ont un risque de cancer du sein inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif. [158]

Cancer du poumon

La tranche d'âge la plus touchée est la plus de 50 ans avec un pourcentage de 66,70% suivi par celle entre 30 et 50 ans avec un pourcentage de 33,30% tandis que l'atteinte chez les patientes moins de 30 ans est nulle.

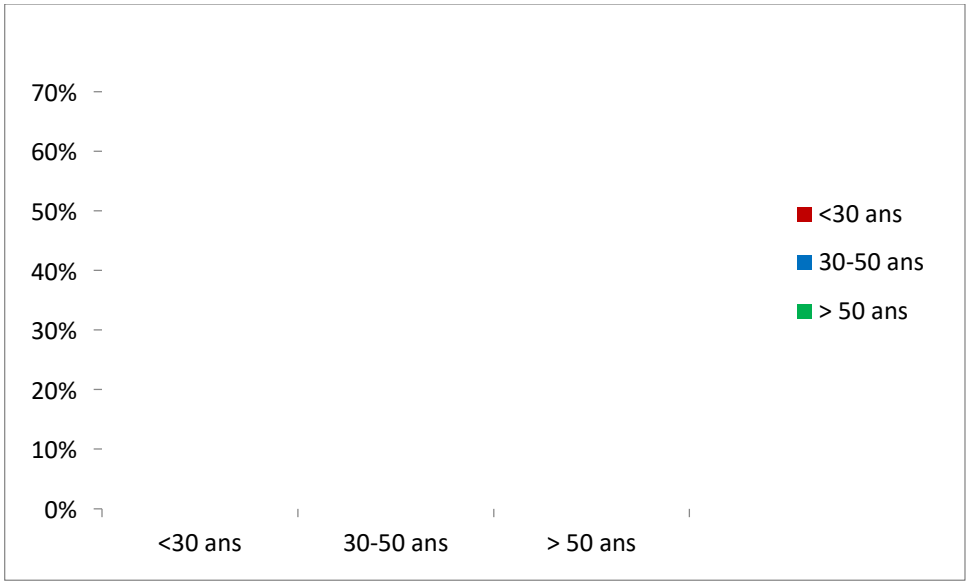


Figure 12.évolution de cancer du poumon en fonction de l'âge

Le cancer du poumon est relativement rare chez les personnes de moins de 40 ans, mais son taux augmente régulièrement jusqu'à l'âge de 80 ans et diminue ensuite progressivement ; la probabilité projetée de développer un cancer du poumon au cours de la vie est estimée à environ 8% chez les hommes et à environ 6% chez les femmes.

L'incidence du cancer du poumon varie selon les groupes raciaux et ethniques, les taux d'incidence ajusté s sur l'âge les plus élevés étant observés chez les hommes afro-américains [123]

Régime alimentaire

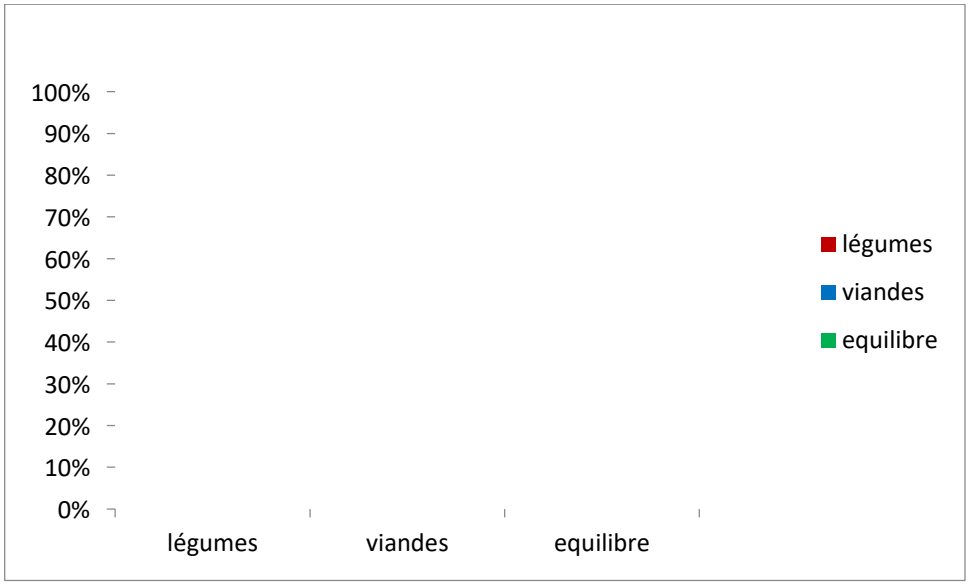


Figure III.13 évolution de cancer du poumon en fonction de régime alimentaire

A partir de (figure III.13) le pourcentage des patients qui ont un régime alimentaire équilibré est 100%.

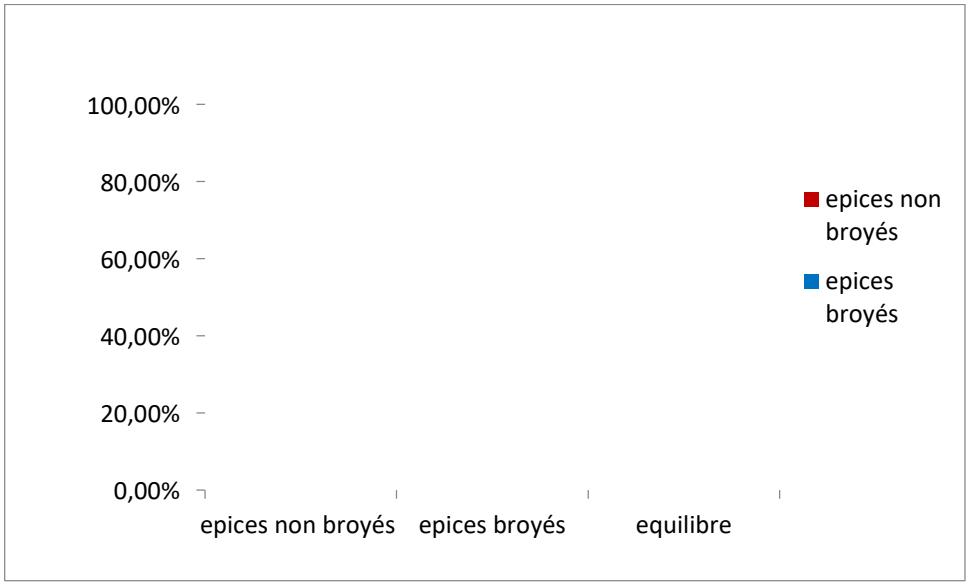


Figure III.14 l'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du poumon

Malgré le régime équilibré mais riche en épices broyés le pourcentage des patients malades reste élevé 83.40% (déjà mentionner).

Maladies chronique

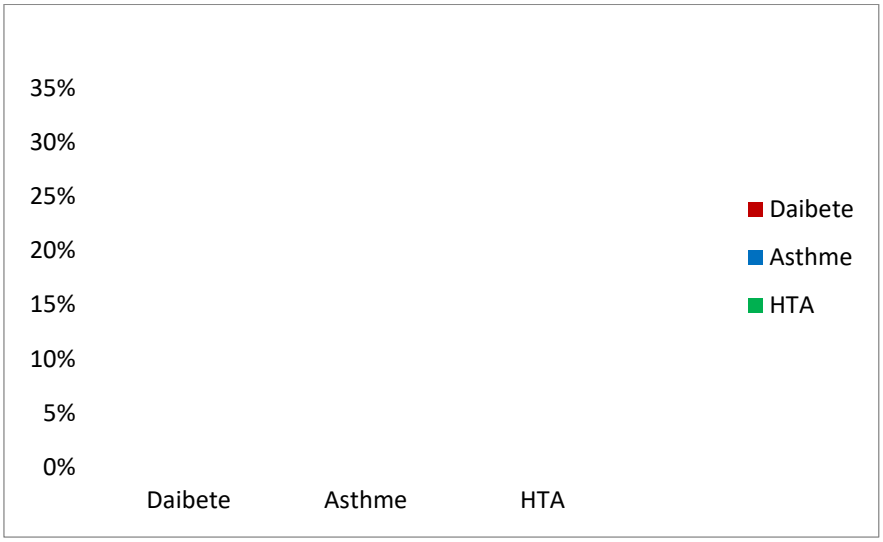


Figure III.15 l'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du poumon

La figure III.15 montre que notre population d'étude présente 33.30% ayant une HTA, alors que les patients qui ont l'asthme représentent 16.60%

Le mécanisme par lequel les maladies respiratoires provoquent un cancer du poumon est mal connu, mais les chercheurs pensent que l'inflammation des tissus qu'elles entraînent peut agir comme un catalyseur dans le développement de tumeurs. [159].

Des médicaments très utilisés contre l'hypertension artérielle ont été associés à un risque accru de cancer du poumon. Certains médicaments prescrits contre l'hypertension artérielle seraient associés à un risque accru de cancer du poumon, selon une nouvelle étude du *BMJ*. Plus précisément, c'est l'utilisation "d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)" pour abaisser la tension artérielle qui a été liée à un risque accru de cancer du poumon, comparativement à l'utilisation d'un autre groupe de médicaments contre l'hypertension appelé "antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)".[160]

La pneumonie et le cancer du poumon sont des facteurs de risque significatifs associés à la mortalité de certaines femmes souffrant d'hypertension artérielle et signalent que la pneumonie et le cancer du poumon doivent être prévenus et traités de manière intensive dans la vie moderne afin de réduire la mortalité. [160]

Selon sexe Etat maritale



Figure III.16 l'évolution de cancer du poumon en fonction de sexe

Dans notre effectif, la majorité des femmes atteintes le cancer du poumon (83.30%) alors que les hommes présentent 16.70%.



Figure III.17 la relation entre l'état maritale et cancer du poumon

Dans notre effectif, toutes les femmes atteintes d'un cancer du poumon sont des femmes mariées 100%.

L'allaitement

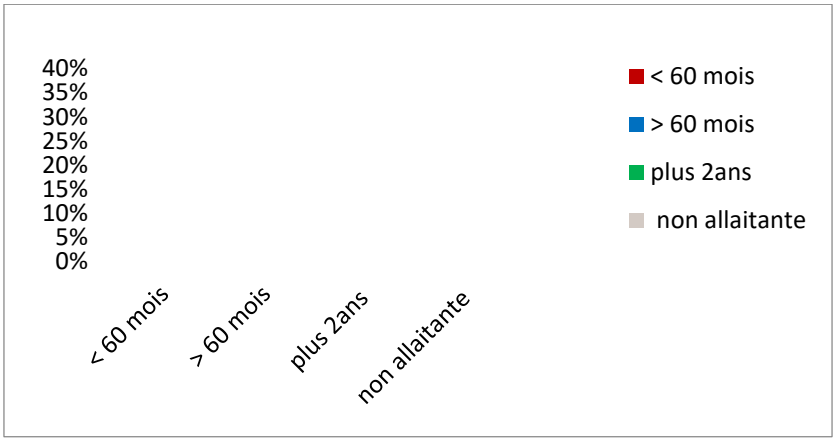


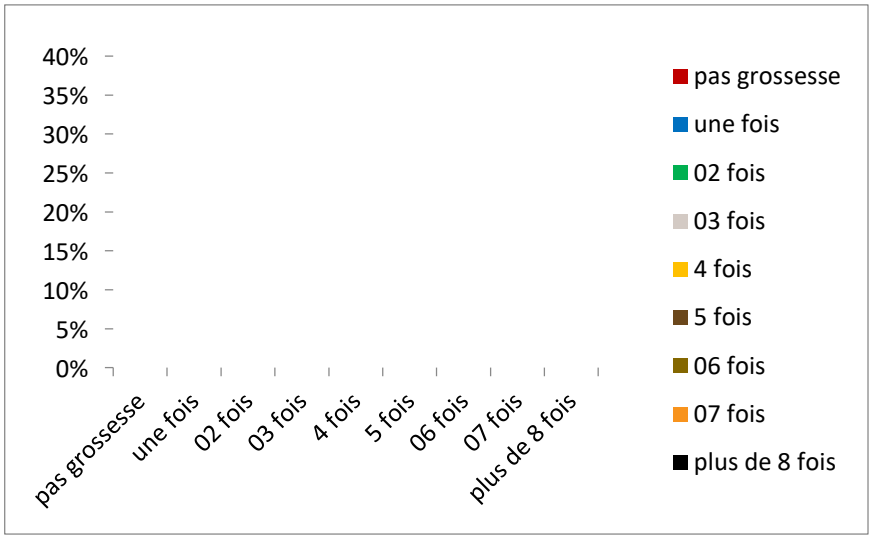
Figure III.18 pourcentage des femmes allaitantes et cancer du poumon

Dans notre effectif, la durée de lactation qui est moins de 6 moins est 0%, alors que les femmes qui ont allaité plus de 6 moins 40% .Le pourcentage des femmes qui ont une durée d'allaitement plus de 2ans est 20 % .Et le pourcentage des femmes qui non pas allaité est 40%.

Les cellules cancéreuses ne peuvent être transmises au nouveau-né par le lait maternel. Mais les agents chimio thérapeutiques et d'autres médicaments peuvent être transférés au bébé, et cela peut avoir des effets nuisibles. De plus, des substances radioactives qu'on peut prendre sous forme de boisson ou de pilule (comme l'iode radioactif employé pour traiter le cancer de la glande thyroïde) peuvent aussi passer dans le lait maternel et nuire au bébé. On conseille donc souvent aux femmes traitées pour un cancer de ne pas allaiter.

Demandez toujours à votre équipe de soins de santé si l'allaitement est sans danger. [161]

Grossesse figure



FigureIII.19 nombre de grossesse avec cancer du poumon

D'après notre étude la figure III.19 représente la répartition du pourcentage des femmes atteints du cancer des poumons sont suivant : 40% des femmes ont fait 2 grossesses ,20% des femmes ont fait 5 grossesses et 40% des femmes ont fait plus de 8 grossesses

La pilule

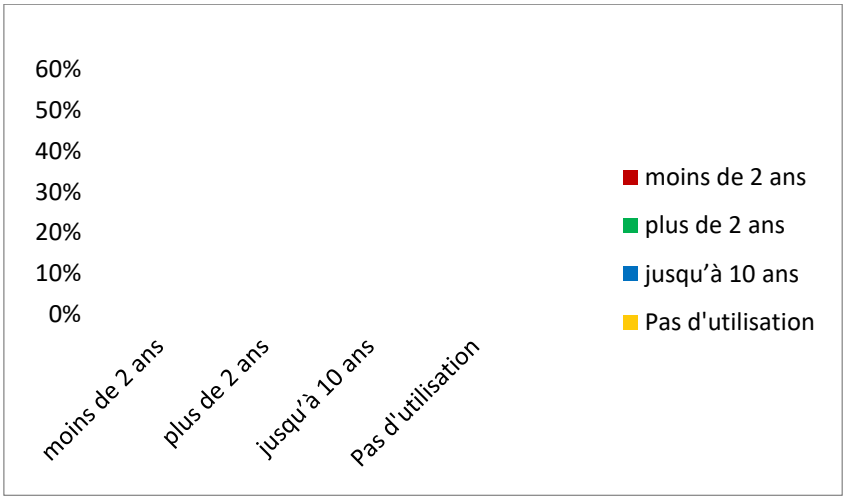


Figure III.20 la relation entre la pilule et cancer du poumon chez les femmes

Dans notre série, 00% des patientes ont utilisé des contraceptifs oraux pour une durée moins de 2ans et celles pour une durée plus de 2 ans 60% alors que les patientes qui ont utilisé les contraceptifs jusqu'à 10 ans 00% et les patientes qui non pas utilisé totalement 40%.

figureIII.21 Relation entre l'âge du flux menstruelle et cancer du poumon.

La figure III.21 représente l'âge des premières menstruations de la femme .La tranche la plus élevée est entre 12 ans -15 ans.

Le tabagisme

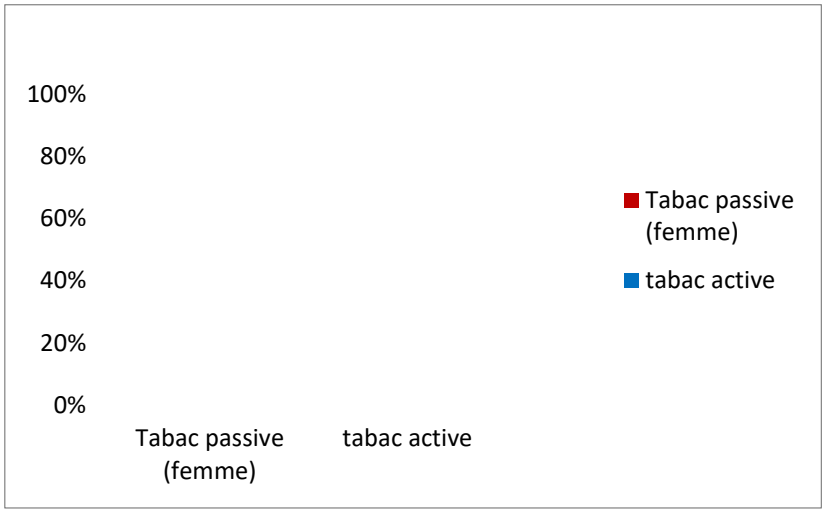


Figure III 22 l'évolution de cancer du poumon en fonction du tabac

La figure ci- dessous représente le pourcentage de hommes fumeurs dans notre effectif est 100%. Alors que le tabac passive chez les femmes présent un pourcentage de 00%.

Les recherches épidémiologiques ont également révélé que plusieurs autres facteurs ont été impliqués en tant que causes du cancer du poumon, bien qu'aucune quantité de tabac. Il a été démontré que les fumeurs de cigarettes avaient fortes augmentations du risque de cancer du poumon. Un séquençage en profondeur récent étude a suggéré qu'une mutation génétique est induite pour chaque 15 cigarette fumée. [124]

De nombreuses enquêtes montrent généralement 10 fois ou plus grande augmentation du risque de ce cancer chez les fumeurs comparés avec ceux qui n'ont jamais fumé. L'une des plus grandes études est l'étude de cohorte prospective de l'American Cancer Society portant sur plus de 1 million d'Américains dans lesquels une augmentation de plus de 20 fois de poumon cancer a été observé chez les hommes qui fumaient actuellement au début du suivi au début des années 1980.[123].

Les risques de cancer du poumon sont plus faibles chez les personnes qui arrêtent de fumer que chez ceux qui continuent à fumer. La réduction des risques indiquer que cesser de fumer est bénéfique (et inversement que continuer à fumer est nocif). Le risque chez les anciens fumeurs est en moyenne inférieur à la moitié de celui de ceux qui continuent à fumer. Dans l'étude de cohorte de l'American Cancer Society citée ci-dessus, le nombre de cancers du poumon chez les anciens fumeurs était neuf fois plus élevé que chez les hommes qui n'avaient jamais fumé, par rapport à un excès de 20 fois supérieur chez les personnes qui continuaient de fumer. la taille de la réduction du risque augmente à mesure que la personne arrête de fumer, bien que généralement même les anciens fumeurs de longue date présentent des risques plus élevés de cancer du poumon que ceux qui n'ont jamais fumé.[125]

Etant donné le lien indéniable entre la cigarette et les poumons cancer, il incombe aux médecins de promouvoir l'abstinence du tabac et d'aider les patients qui fument à arrêter de fumer. Cesser de fumer, même à un âge avancé, peut réduire le risque de cancer du poumon, et s'arrêter avant l'âge moyen permet d'éviter plus 90,3% du risque attribuable au tabac. En revanche, le simple fait de «réduire le volume» présente peu d'avantages pour la santé. L'abandon du tabac associé au cancer du poumon est associé à une survie améliorée, avec moins d'effets secondaires du traitement, et une amélioration générale de la qualité de la vie. On oublie souvent souvent que le tabagisme modifie le métabolisme de nombreux médicaments de chimiothérapie, ce qui peut avoir des effets néfastes sur la toxicité et les avantages thérapeutiques des agents. [125]

Cancer du foie

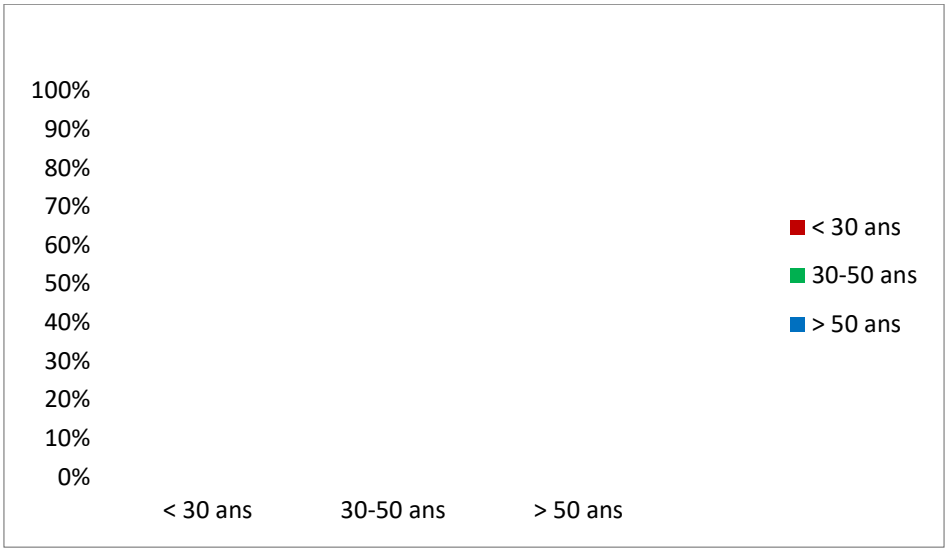


Figure III.23 Evolution de cancer du foie en fonction de l'âge

La figure ci-dessous présente le pourcentage de tranche d'âge la plus touchée par le cancer du foie est celle de plus de 50 ans avec un pourcentage de 100% dans notre étude.

Le cancer du foie est l'une des localisations de cancer dont l'incidence croissante contribue ces dernières décennies à l'augmentation des cancers en France.
On estime à 6 433 le nombre de nouveaux cas d'hépato carcinomes survenus en 2005, dont 79% chez l'homme. 95% des personnes atteintes avaient 50 ans et plus, les âges moyens au diagnostic étant de 71 ans chez la femme et 68 ans chez l'homme. L'évolution de l'incidence diffère chez l'homme et la femme. Chez celle-ci, la hausse est régulière sur l'ensemble de la période 1980-2005 : 4% de plus par an en moyenne. Chez l'homme, elle est moins marquée à la fin de la période qu'au début : 3,8% d'évolution annuelle entre 1980 et 2005 mais seulement 1,9% de plus par an entre 2000 et 2005 (*INCa*, 2009). Il y aurait 7 à 16 nouveaux cas d'angiosarcomes par an en France, selon l'*InVS* (2010). [162]

En France, la loi détermine l'âge de la majorité, pas celui de la vieillesse, si ce n'est par le biais de l'âge à la mise à la retraite, souvent variable. Dans cet article, nous resterons évasifs sur cette définition, tant les études portant sur le sujet ont pris des libertés, le malade âgé [163] étant défini par un âge allant de plus de 60 ans à plus de 80 ans. [163]

Les cancers du foie primitifs apparaissent chez 7500 personnes par an, en France. Ce type de cancer touche à près de 80 % les hommes et survient le plus souvent entre 50 et 60 ans.[164]

L'âge moyen de diagnostic se situe entre 50 et 60 ans, mais en Asie et en Afrique, il est généralement compris entre 40 et 50 ans. [165]

Régime alimentaire



Figure III.24 évolution de cancer de foie en fonction de régime alimentaire

Dans notre études le pourcentage des patient qui prend un régime équilibré 85.70%, y compris les patients consommant plus de légume 14.30% est supérieur à ceux qui consomme de la viande on note la même incidence de cancer FigIII.17, en peut expliquer ce paradoxe par la consommation excessive des épices broyés par ces dernier FigIII.24.

Aflatoxine, produite par le champignon Aspergillus, qui contamine le grain produit, est un facteur de risque reconnu pour développer le HCC dans l'Afrique saharienne et Asie du sud-est. La cancérogenèse se produit à la suite de mutation suppresseur de tumeurs p53 à la suite de la transversion de la glycine (G) à la thréonine (T) au codon 249.

L'aflatoxine est une mycotoxine produite par des champignons proliférant sur des graines conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérigène élevé. Elle fut découverte en 1960 en Angleterre.

Elles sont produites par Aspergillus flavus. Ces micro-organismes ubiquitaires ont peu d'exigences de croissance : une température comprise entre 6 et 50 °C, une source de carbone et d'azote et une activité de l'eau supérieure à 80 %. Parmi les différentes mycotoxines, les aflatoxines ont fait l'objet des recherches les plus intensifs en raison de leurs pouvoirs hépato-cancérigène puissant. Les études épidémiologiques menées en Afrique et en Asie suggèrent qu'il est un hépato-carcinogène chez l'être humain. Parmi les aflatoxines on trouve aflatoxine B1, B2, G1, G2 et, seulement l'aflatoxines B1 et G1 démontrant la cancérogénicité.

L'aflatoxine B1 a été liés épidémiologiquement à une incidence plus élevée de cancer du foie. Un métabolite hydroxylé carcinogène de l'aflatoxine B1, peut se produire dans le lait des vaches laitières qui consomment des aliments contaminés. Les aflatoxines peuvent se produire dans un certain nombre de matières premières, y compris les noix comestibles (arachides, pistaches, amandes, noix), des graines oléagineuses (copra…) et les céréales (maïs…). Dans les régions tropicales, l'aflatoxine peut être produite dans les aliments préparés non réfrigérés.

Les deux principales sources de contamination par les aflatoxines, sont la contamination des champs, en particulier des dommages induit par des insectes qui ouvre la plante à l'attaque de moisissures ; et les conditions de stockage inadéquates.

Depuis la découverte de leur menace potentielle pour la santé humaine, des mesures ont été prises pour la diminution du niveau des aflatoxines dans des produits spécifiques dans les pays développés, consistent notamment à assurer des conditions de stockage adéquates et, un suivi attentif des produits sensible, et l'interdiction des lots qui dépassent le niveau d'action pour l'aflatoxine B1. L'aflatoxine B1 est également très mutagène, hépato-cancérogène, et peut-être tératogène.

Le pouvoir cancérogène hépatique de l'aflatoxine B1 est associé à la biotransformation à un époxyde électrophile très réactif, ce qui forme des liaisons covalents avec de l'ADN, l'ARN et les protéines. Des dommages à l'ADN sont considérés comme la lésion biochimique initiale, résultant dans une croissance tumorale pathologique. [166]

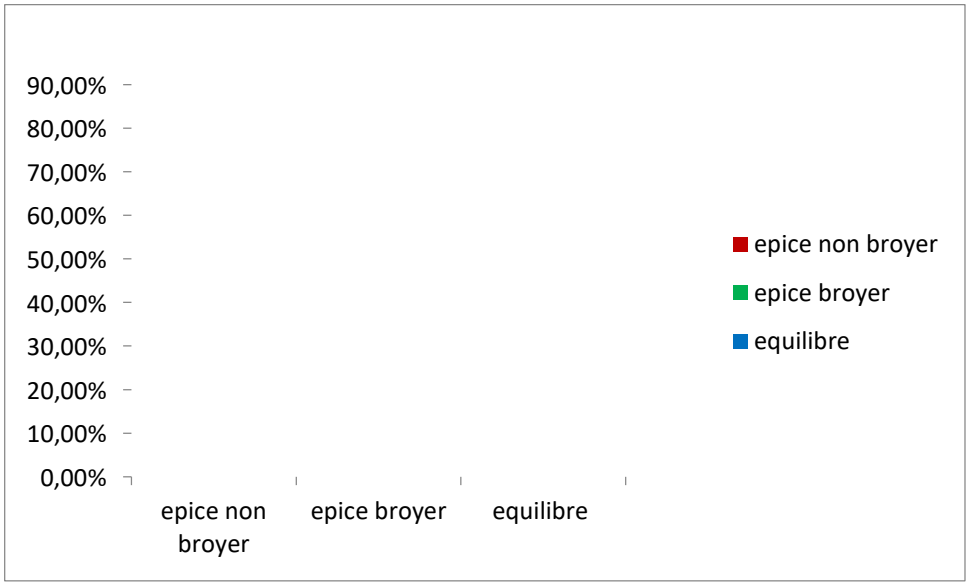


Figure III.25 l'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du foie

Maladies chroniques

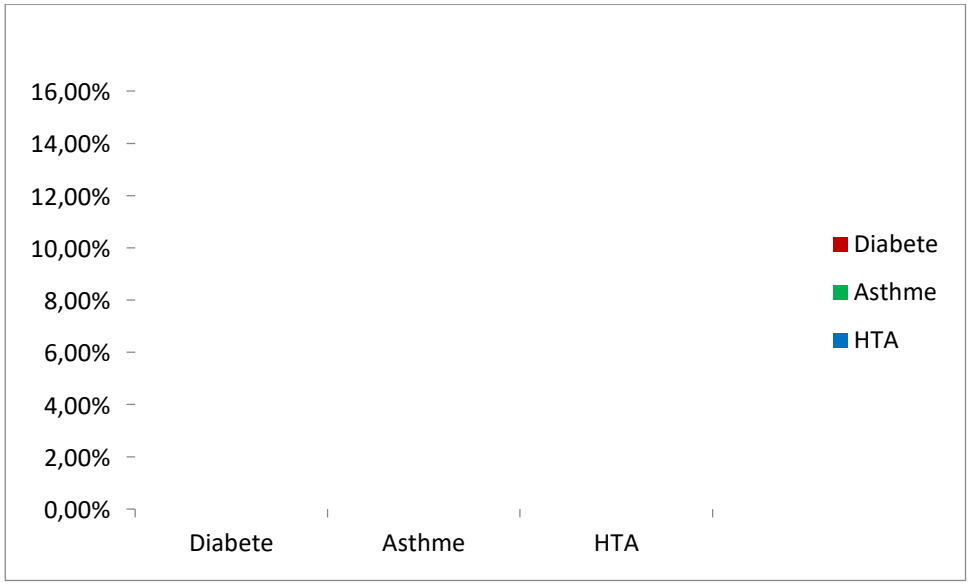


Figure III.26 la relation entre les maladies chroniques et cancer du foie

La figure III.26 montre que notre population d'étude présente 14.20% ayant un asthme, alors que les patients qui sont diabétiques représentent 14.20%.

Obésité morbide, diabète sucré et stéatohépatite non alcoolique résultante sont tous des facteurs de risque indépendants pour l'hépatocarcinogenèse. Le syndrome métabolique est associé à une résistance à l'insuline périphérique et régulation positive de l'insuline / du facteur de croissance analogue à l'insuline – 1 récepteur (IGF1IGF – 1R). L'hémochromatose héréditaire est une affection commune métabolisme héréditaire dans les pays du nord de l'Europe avec risque de contracter le CHC de 20 à 220 fois plus élevé14. Les troubles associés au développement du CHC incluent les α1-déficit en antitrypsine, plus plusieurs autres.

Certes, le foie peut être détérioré par des toxiques (virus des hépatites B et C) ou des produits qu'il a pour charge d'éliminer. L'exemple le mieux connu est celui de l'alcool (substance naturellement épurée par le foie), mais dont la consommation excessive peut aboutir à une atteinte progressive du foie, laquelle passe par des étapes successives :

1. la stéatose (dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques),
2. la stéato-hépatite (apparition d'une inflammation chronique et d'un stress oxydatif),
3. la cirrhose (transformation fibreuse définitive des cellules hépatiques),
4. le cancer du foie.

Les mêmes lésions peuvent se produire en cas d'agression métabolique et en particulier d'accumulation massive dans le foie d'acides gras libres connus pour être hépato-toxiques. Les facteurs favorisant cette accumulation sont l'obésité et tout particulièrement l'excès de graisse abdominale, l'insulino-résistance, l'hypertriglycéridémie, mais aussi l'hyperglycémie chronique, toutes situations rencontrées dans le diabète de type 2 (DT2). Cette accumulation entraîne une stéato-hépatite non alcoolique (NASH = Non Alcoolic Steato-Hepatitis), qui peut elle aussi évoluer si elle n'est pas corrigée vers une fibrose, plus exceptionnellement vers un cancer. [167]

L'hypertension artérielle entre 30 et 40 ans aurait un impact sur la santé du foie.[168]

Selon sexe



Figure III.27 Evolution de cancer du foie en fonction de sexe

Notre étude montre que le pourcentage d'atteinte est plus élevé chez les femmes avec 71.40% que les hommes 28.60% FigureIII.27.

Le cancer du foie représente le sixième cancer le plus fréquent à travers le monde. En Europe, on estime que 10 hommes sur 1000 et 2 femmes sur 1000 développent un cancer du foie à un moment donné de leur vie. [169]

En Belgique, 937 nouveaux cas de cancer du foie ont été enregistrés en 2016. Ce cancer est un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme et survient le plus souvent après 55 ans. À l'échelle mondiale, les cancers du foie sont particulièrement fréquents en Afrique et en Asie. [170]

Etat maritale



FigureIII.28 la relation entre l'état maritale et le cancer du foie

Dans notre effectif, toutes les femmes atteintes d'un cancer du foie sont des femmes mariées 100%.

-L'Allaitement

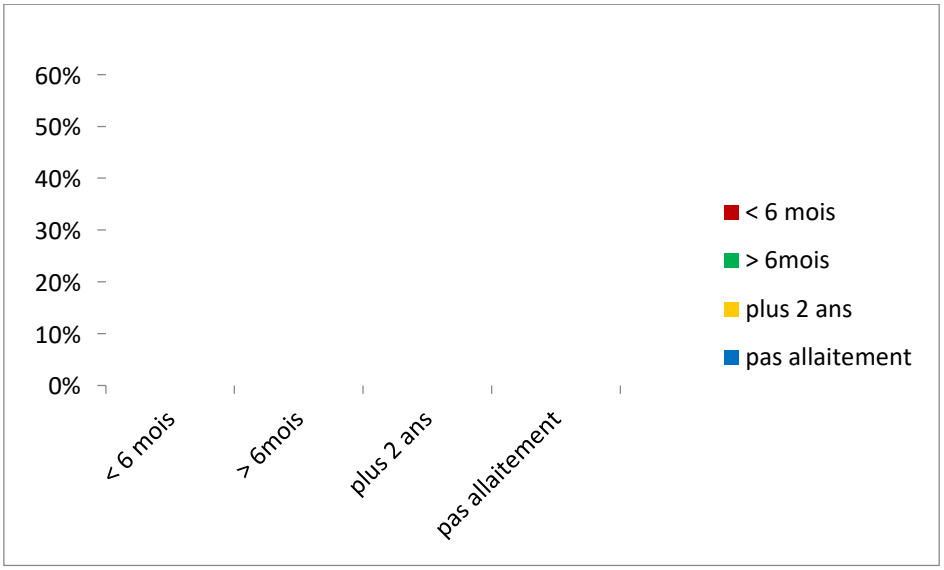


Figure III.29 pourcentage des femmes allaitantes atteint d'un cancer du foie.

Dans notre effectif, la durée de lactation qui est moins de 6 moins est 20% , alors que les femmes qui sont allaité plus de 6 moins 00% .Le pourcentage les femmes qui ont une durée de l'allaitement plus de 2ans 20 % .Et le pourcentage des femmes qui non pas allaité 60%.

-Grossesse

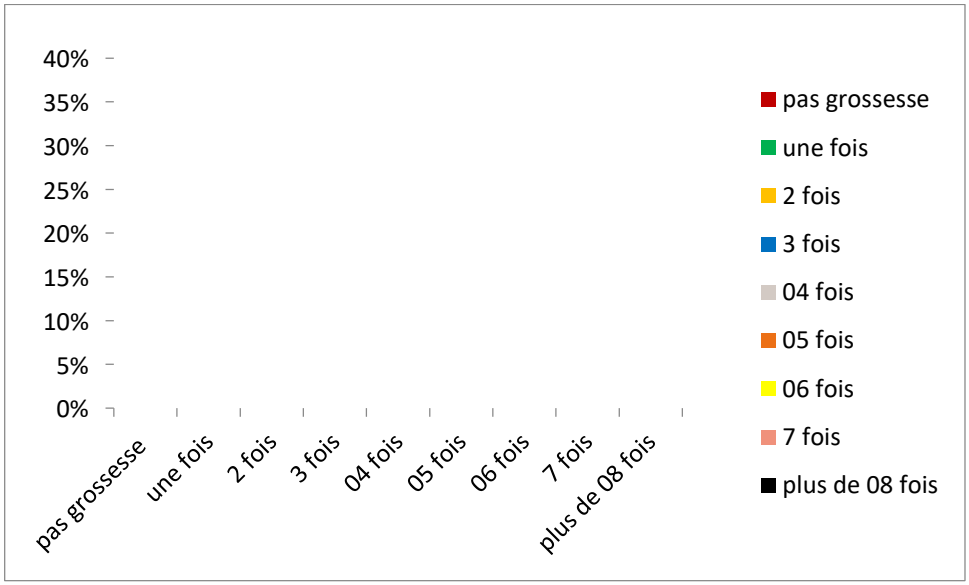
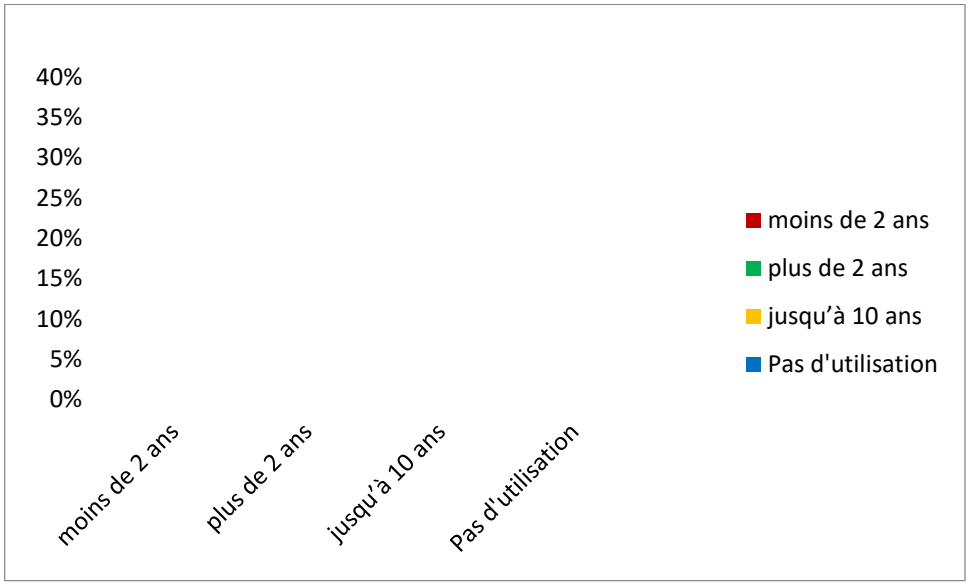


Figure III.30 la relation entre grossesse et cancer du foie.

D'après notre étude la figure III.30 représente la répartition du pourcentage des femmes atteints du cancer des foies suivant : 40% des femmes ont fait 3 grossesses ,20% des femmes ont fait 6 grossesses et 20% des femmes ont fait 7 grossesses et 20% sont nullipares.

-La Pilule



FigureIII.31 la relation entre la consommation de pilule et l'évolution de cancer du foie

Dans notre série, 20% des patientes ont utilisé des contraceptifs oraux pour une durée moins de 2ans et celles pour une durée plus de 2 ans 40% alors que les patientes qui ont utilisé les contraceptifs jusqu'à 10 ans 00% et les patientes qui non pas utilisé totalement 40%.Figure III.31

Selon une expertise du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) menée en 2005 et actualisée en 2012, les pilules combinées entraîneraient une **légère hausse du risque de cancers du sein, du col de l'utérus et du foie.** [171]

L'utilisation à long terme de la pilule fait légèrement augmenter le risque d'un type de cancer du foie appelé carcinome hépatocellulaire chez les femmes dont le risque d'être atteintes d'une hépatite B est faible. Dans la mesure où ce cancer est très peu fréquent (2 cas pour 100 000 femmes par an), il reste très rare parmi les jeunes femmes. [172]

Flux

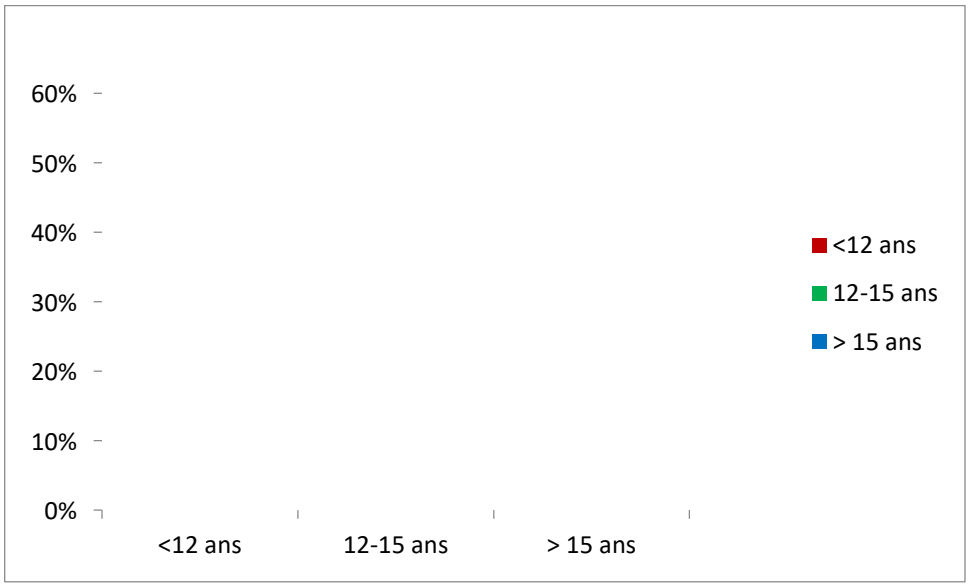


Figure III.32 Relation entre l'âge du flux menstruelle et cancer du foie.

La tranche la plus élevée est entre 12ans -15ns avec un pourcentage de 50%. Alors que 40% des femmes ont leurs menstruations à l'âge de plus de 15 ans et 00 % des femmes ont leurs menstruations à l'âge de plus de 15 ans.

Le tabagisme

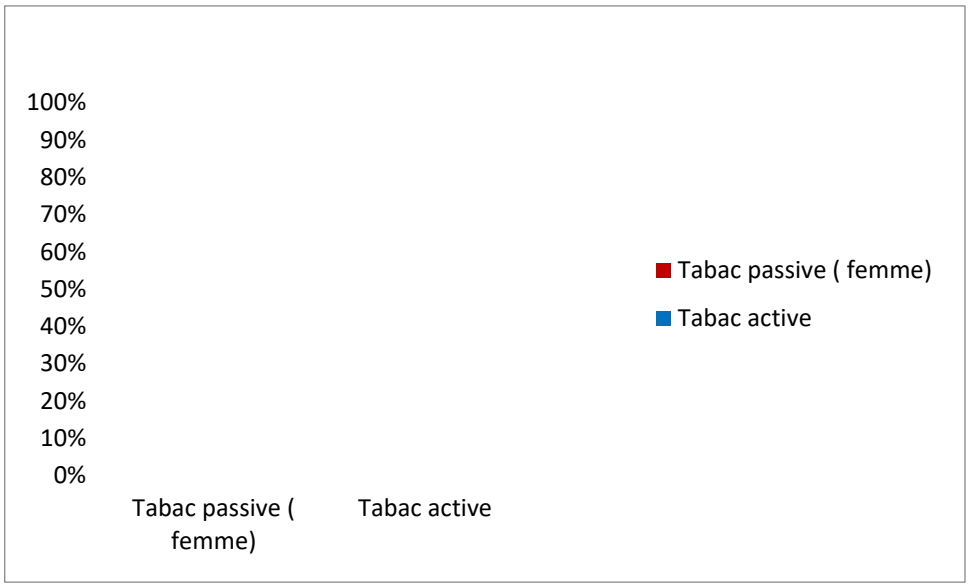


Figure III.33 l'évolution de cancer du foie en fonction de tabac

40% des femmes atteintes d'un cancer du foie sont exposé à un tabac passive d'après notre étude. FigureIII.33

Alors que Les hommes atteints un cancer du foie sont tous des fumeurs 100%.Figure III.26.

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du foie. [173]

Il existe des publications qui démontrent depuis plus de 10 ans que le tabac aggrave significativement le développement de la fibrose hépatique en cas d'hépatite B et C. [174]

-Le tabac est cancérigène sur le foie : Pas de façon aussi puissante que les virus B et C ou l'alcool mais il contient des substances cancérigènes comme l'arsenic, le N-nitrosodiéthylamine ou bien encore le N-nitrosopyrrolidine qui ont prouvé de façon indiscutable le pouvoir de cancérisation. Donc oui fumer provoque le cancer du poumon ou des voies aéro-digestives supérieures mais il peut aussi provoquer les cancers du foie et on n'en parle pas ! [174]

-Foie et dépendance : Le tabac est un inducteur enzymatique sur le foie. C'est-à-dire que fumer régulièrement augmente les enzymes hépatiques permettant de filtrer et d'éliminer les substances toxiques comme la nicotine. Ainsi en fumant, le foie élimine de plus en plus vite la nicotine et il participe ainsi au besoin de refumer rapidement pour maintenir le taux de nicotine et favorise ainsi la dépendance. . [174]

Alors pour ce 31 mai moi je dis qu'on a le droit de parler du lien entre le foie et le tabac. [174]

Cancer de l’estomac

- En fonction de l’âge

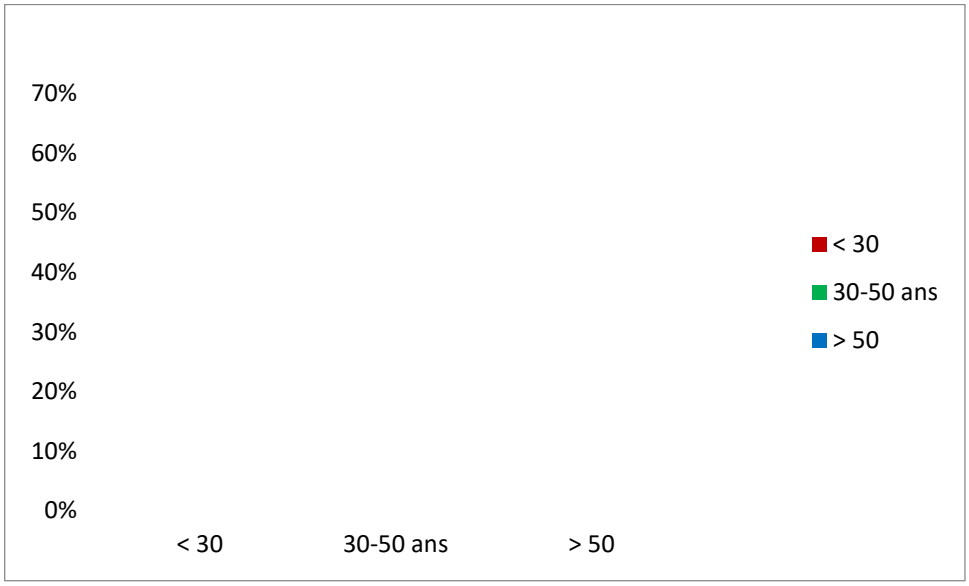


Figure III.34 L’évolution de cancer du l’estomac en fonction de l’âge

D’après notre étude la tranche d’âge la plus touchée est la plus de 50 ans avec un pourcentage de 66,70% suivi par celle entre 30 et 50 ans avec un pourcentage de 33,30% tandis que l’atteinte chez les patientes moins de 30 ans est nulle. Figure III.34

Le cancer de l’estomac touche plus souvent les personnes âgées de plus de 65 ans (61 % des cas diagnostiqués) et plus souvent les hommes (65 % des cas). [175]

Avec environ 9.000 nouveaux cas par an, le cancer de l'estomac se situe au cinquième rang des cancers en France. Sa fréquence a cependant diminué au cours des vingt dernières années. Son âge moyen de survenue est de 70 ans et touche les hommes dans 6 cas sur 10. [176]

Le cancer de l'estomac touche essentiellement les personnes âgées de plus de 65 ans et plus souvent les hommes que les femmes. [177]

-Régime alimentaire



Figure III.35 L'évolution de cancer du l'estomac en fonction de l'âge

Notre étude a montré que tous les patients qui ont un cancer de l'estomac ont un régime alimentaire équilibré avec un pourcentage de 100%

L'alimentation joue un rôle important : une consommation excessive de viandes, de poissons fumés ou de sel augmente le risque de cancer gastrique. [176]

Une alimentation riche en viande, en poissons fumés, en sel. Sont des facteurs de risque du cancer de l'estomac. Quant aux symptômes, ils sont très variés (douleurs à l'estomac, nausées, vomissements, fatigue, perte de poids...) et ils se révèlent souvent tardivement. [178]

Une alimentation riche en produits salés et pauvre en légumes et en fruits frais. [179]

alimentation salée et fumée (riche en nitrates) et pauvre en légumes et fruits frais [180]

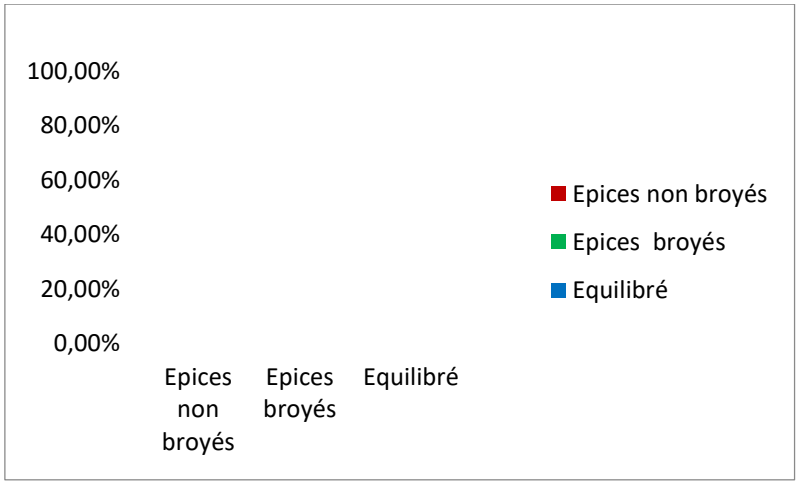


Figure III.36 l'influence de la consommation des épices en fonction de cancer du l'estomac

Malgré le régime équilibré mais riche en épices broyés le pourcentage des patients malades reste élevé 66.70% sachant que d'autres patients ont développé un cancer du l'estomac malgré le régime équilibré et les épices non broyés 33.30%.

Les maladies chroniques

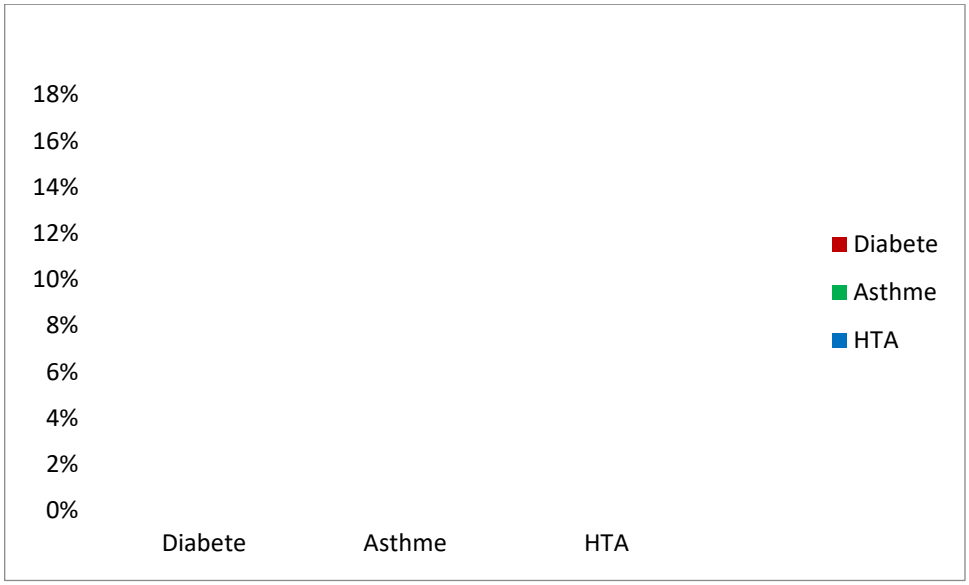


Figure III.37 la relation entre les maladies chroniques et cancer du l'estomac

La figure III.37 montre que notre population d'étude présente 16% ayant un asthme, alors que les patients qui sont diabétiques représentent 16%.

-Selon sexe

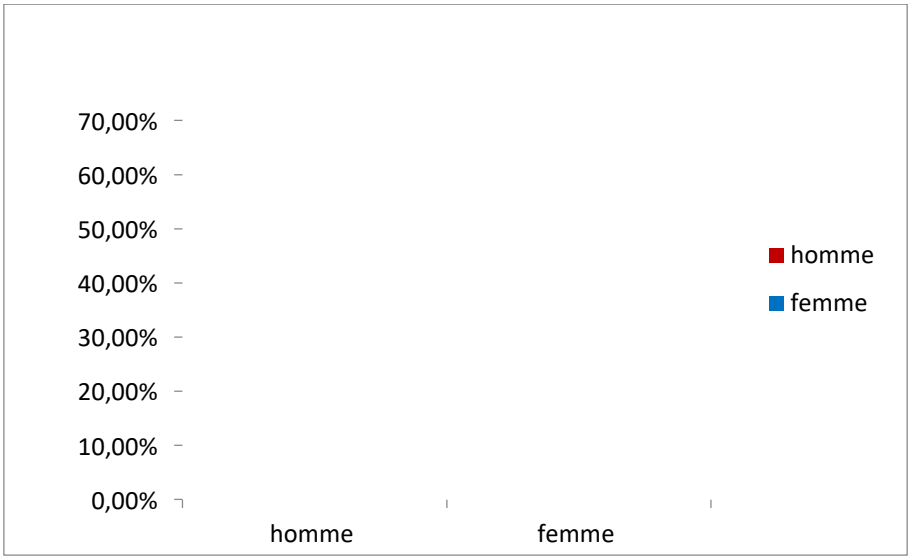


Figure III.38 L'évolution de cancer de l'estomac selon le sexe

La figure ci-dessous montre que le pourcentage des hommes qui sont malade avec un cancer de l'estomac est plus élevé que les femmes avec un pourcentage de 66.70% alors que chez les femmes 33.30%.

Plus d'hommes que de femmes sont atteints du cancer de l'estomac. Le risque augmente avec l'âge.

-L'état marital



Figure III.39 la relation entre l'état marital et le cancer du l'estomac

Dans notre effectif, les femmes atteintes d'un cancer du l'estomac sont 50% des femmes mariées et 50% des femmes célibataires .

-L'allaitement

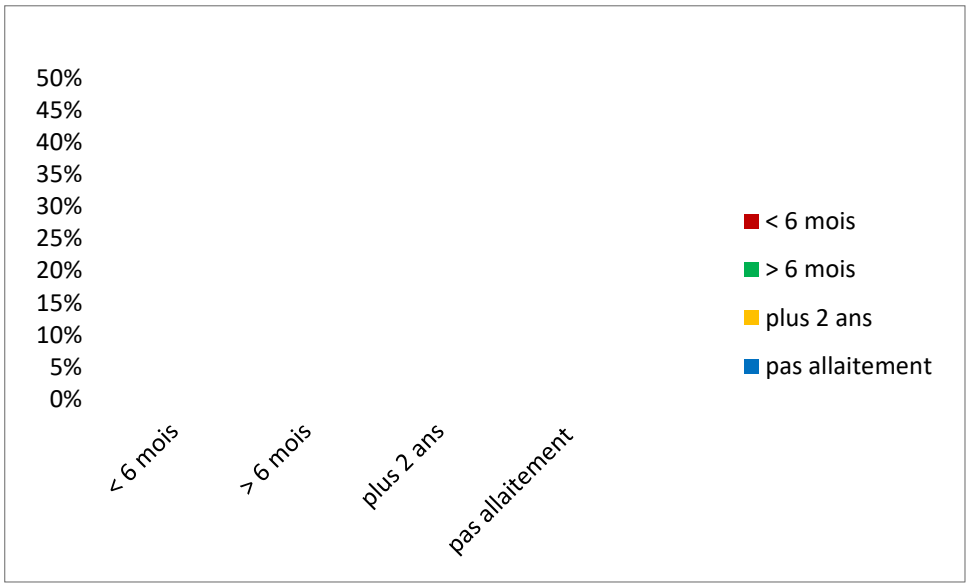
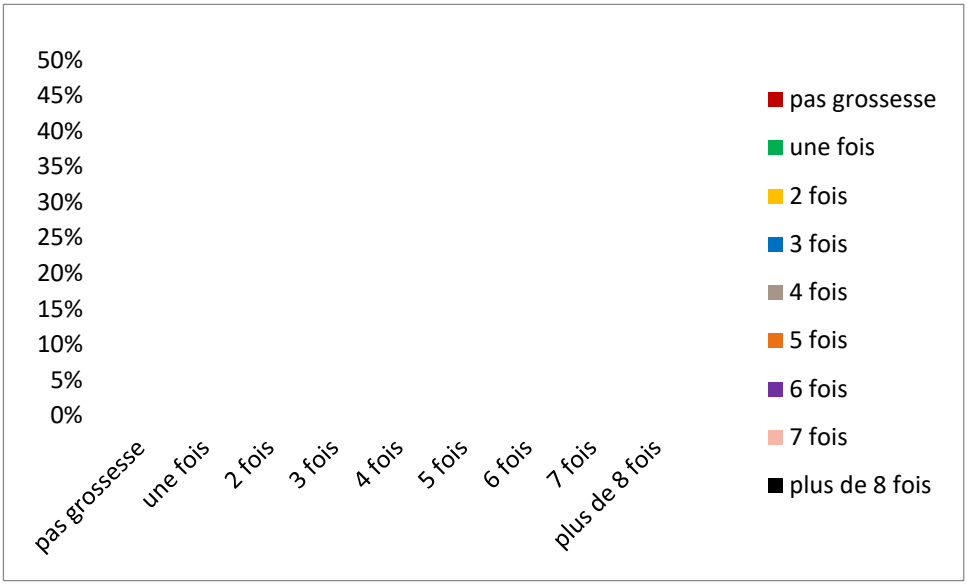


Figure III.40 pourcentage des femmes allaitent et cancer du l'estomac

Dans notre étude la figure III.40 présente que 50% des femmes qui ont un cancer de l'estomac ont une durée de lactation plus que 6 mois ,50% des femmes n'ont pas allaité

-Grossesse



FigureIII.41 nombre de grossesse avec cancer du l'éstomac

D'après notre étude la figure III.41 représente la répartition du pourcentage des femmes atteints du cancer du l'estomac sont suivant : 50% des femmes ont fait 3 grossesses ,50% des femmes ont fait plus de 8 grossesses.

-La pilule

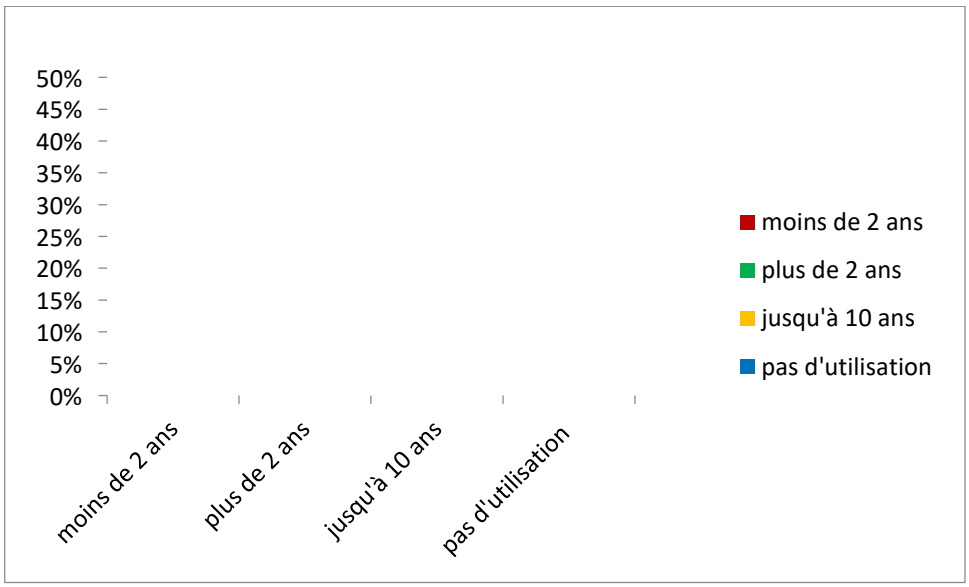


Figure III.42 la relation entre la pilule et cancer de l'estomac

D'après nos étude La figure III.42 ci-dessous indique que 50% des femmes qui ont un cancer de l'estomac ont pris la pilule plus de 2 ans .et 50% des femmes qui ont un cancer de l'estomac n'ont pas pris les contraceptives

-Le Flux menstruelles

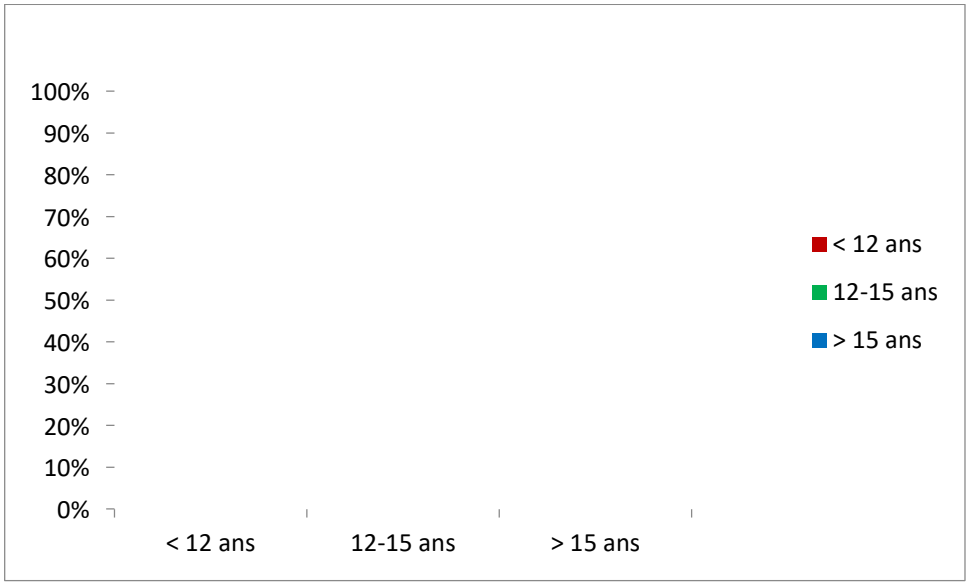


Figure III.43 Relation entre l'âge du flux menstruelle et cancer du l'estomac.

La tranche la plus élevée est entre 12ans -15ns avec un pourcentage de 100%.

-Tabagisme

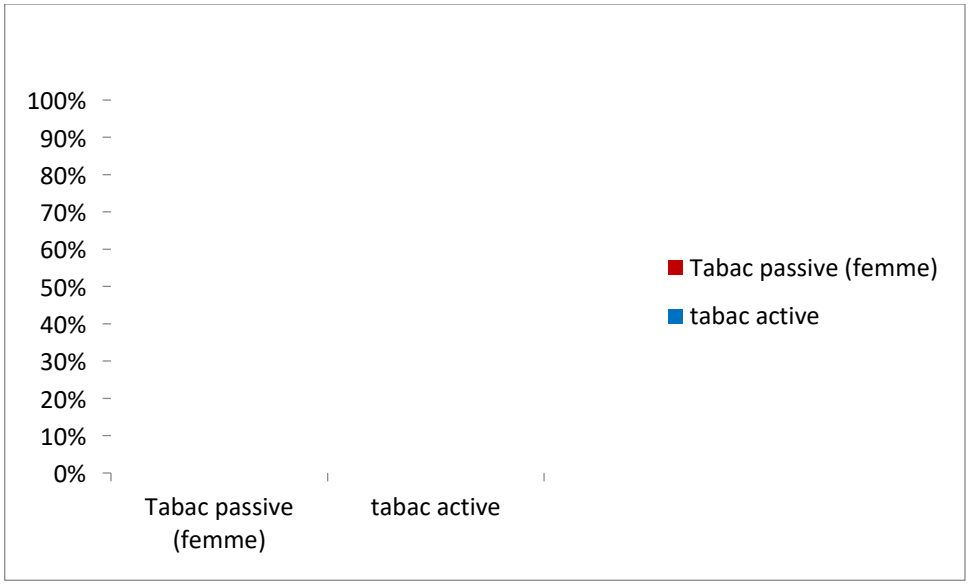


Figure III.44 l'évolution de cancer de l'estomac en fonction le tabac

50% des femmes atteintes d'un cancer du l'estomac sont exposé à un tabac passive d'après notre étude. FigureIII.44.

Alors que Les hommes atteints un cancer du l'estomac sont tous des fumeurs 100%. Figure III.44.

Le tabac favorise le développement de nombreux cancers dont ceux de l'estomac, particulièrement pour les cancers de la partie haute de l'estomac, situés près de l'œsophage. [180]

-Cancer du côlon

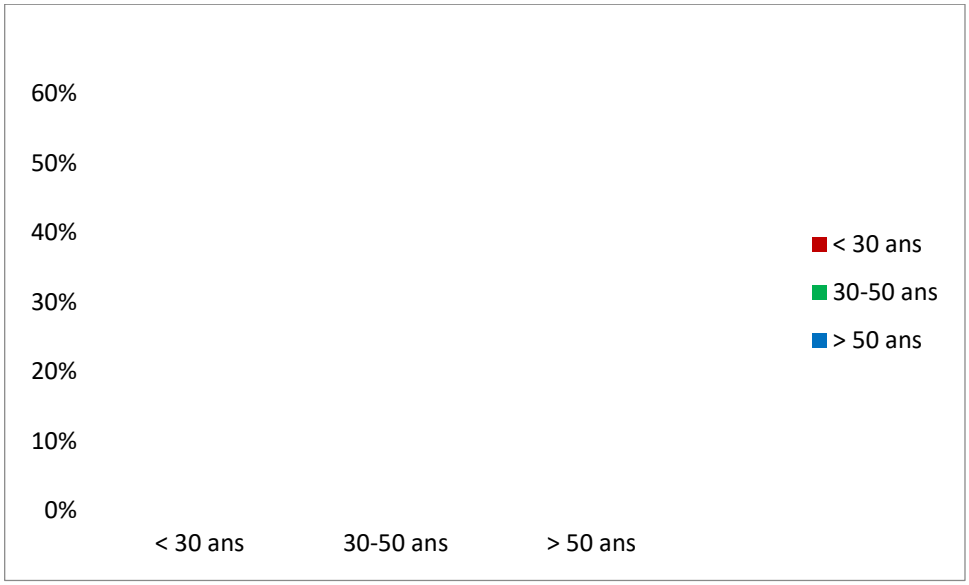


Figure III.45 L'évolution de cancer du côlon en fonction de l'âge

D'après notre étude la tranche d'âge la plus touchée par cancer du côlon est la plus de 50 ans avec un pourcentage de 57% suivi par celle entre 30 et 50 ans avec un pourcentage de 43% tandis que l'atteinte chez les patientes moins de 30 ans est nulle. Figure III.45.

Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont très rares. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement jusqu'à 80 ans. 94 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans. L'âge moyen des personnes au moment du diagnostic est de 70 ans. [181]

Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal estimé était de 32 257 dont 11 332 (31,2 %) survenaient chez des malades âgés de 65 à 74 ans et 15 427 (42,5 %) chez des malades âgés de 75 ans et plus. [182]

Le traitement du cancer colorectal ne peut ignorer les problèmes médicaux qui apparaissent avec l'âge. En effet, si l'on recense 32 000 nouveaux cas de cancer colorectal par an en France dont 11 000 entre 65 et 74 ans et 15 000 au-delà de 75 ans, l'allongement de la durée de vie impliquera le doublement de la population âgée de plus de 65 ans en 2050 avec déjà une augmentation de 50% en 2025. [183]

Sa fréquence augmente après 45 ans. Il est découvert dans 73 % des cas au niveau du côlon et de la région recto-sigmoïdienne. L'âge médian du diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme. [184]

-Le Régime alimentaire



Figure III.46L'evolution de cancer du côlon en fonction de régime alimentaire

Dans notre études le pourcentage des patient qui prend un régime équilibré 64%, y compris les patients consommant plus de légume 36% est supérieur à ceux qui consomme de la viande on note la même incidence de cancer FigIII.45, en peut expliquer ce paradoxe par la consommation excessive des épices broyer par ces dernier FigIII.46.

L'alimentation joue très certainement un rôle important dans le développement du cancer du côlon : apport calorique trop important sous forme de graisses animales et obésité. En revanche, on note un rôle protecteur de la consommation régulière de fibres (légumes, fruits, céréales) et de l'exercice physique régulier [185].

Plusieurs études scientifiques ont démontré que certaines habitudes de vie augmentaient le risque de développer un cancer colorectal :

- Une alimentation trop calorique.
- Une consommation importante de viande rouge.
- Une alimentation riche en graisses animales.
- L'inactivité physique et le surpoids.

[186]

Une consommation suffisante et variée de fruits et légumes frais a un effet protecteur vis-à-vis de ce type de cancer. D'une manière générale, il est conseillé de consommer 5 fruits et légumes par jour, d'effectuer environ 30 minutes d'activité physique par jour, d'éviter le surpoids, de ne pas fumer et de modérer la consommation d'alcool. [186]



Figure III.47 l'influence de la consommation des épices en fonction de cancer

Malgré le régime équilibré mais riche en épices broyés le pourcentage des patients malades reste élevé 79% sachant que d'autres patients ont développé un cancer du l'estomac malgré le régime équilibré et les épices non broyés 21%.

-Les maladies chroniques

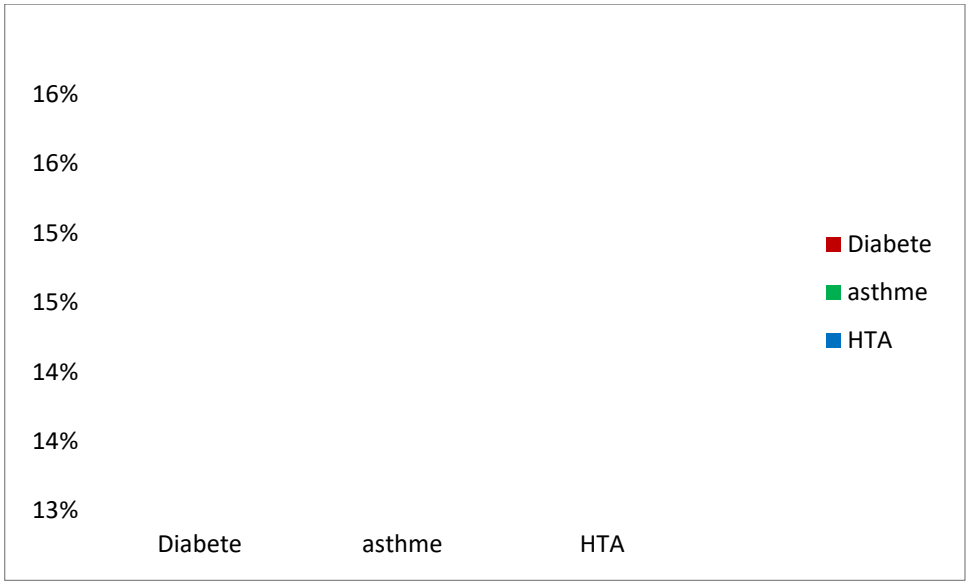


Figure III.48 la relation entre les maladies chroniques et cancer du colon

La figure III.48 montre que notre population d'étude présente 16% ont un asthme, alors que les patients qui sont diabétiques et ont un HTA représentent 14.%.

De nombreuses études épidémiologiques résumées sur le tableau 1, ont démontré une relation entre obésité et excès de risque de cancer. Dans les deux sexes, l'augmentation du risque (4, 5) concerne essentiellement les cancers digestifs (adénocarcinomes oesophagiens, cancers de la vésicule biliaire, du pancréas et cancers colorectaux) et deux cancers extradigestifs (cancers du rein et de la thyroïde). Chez l'homme, l'incidence des cancers du foie est également élevée en cas de surpoids et d'obésité. Chez la femme, deux cancers gynécologiques sont concernés : les cancers de l'endomètre et les cancers du sein post-ménopausiques.

Globalement près de 6 % des cancers sont essentiellement liés au surpoids et à l'obésité aux Etats-Unis (6). Cette proportion est de plus de 40 % pour les cancers de l'endomètre et les adénocarcinomes oesophagiens, 30 % pour les cancers du foie, 25 % pour les cancers du rein, et d'environ **10 % pour les cancers colorectaux et les cancers du pancréas.**

Tableau III-1 : les cancers dont la fréquence est augmentée en cas de diabète.

Hommes	**Risque relatif***	**Femmes**	**Risque relatif**
Colon	**1,24 [1,20-1,28]**	**Adénocarcinome oesophagien**	**1,51 [1,31-1,74]**
Rein	**1,24 [1,15-1,34]**	**Rein**	**1,34 [1,25-1,43]**
Foie	**1,24 [0,95-1,62]**	**Leucémies**	**1,17[1,04-1,32]**
Mélanome malin	**1,17 [1,05-1,30]**	**Thyroïde**	**1,14 [1,06-1,23]**
Myélome multiple	**1,11 [1,05-1,18]**	**Sein post ménopausique**	**1,12[1,08-1,16]**
Rectum	**1,09 [1,06-1,12]**	**Pancréas**	**1,12 [1,02-1,22]**
Leucémies	**1,08 [1,02-1,14]**	**Myélome multiple**	**1,11 [1,07-1,15]**
Lymphomes non hodgkiniens	**1,06 [1,03-1,09]**	**Colon**	**1 .09 [1,05-1,13]**
		Lymphomes non hodgkiniens	**1,07 [1,00-1,14]**

[187]

-Selon sexe

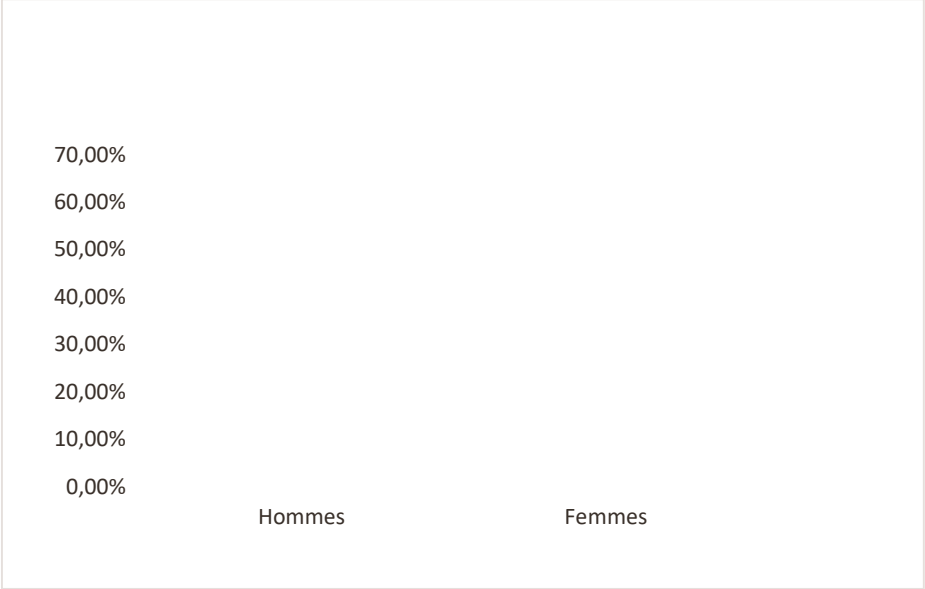


Figure III.49 l'évolution de cancer du côlon en fonction de l'âge

La figure ci-dessous montre que le pourcentage des femmes qui sont malade avec un cancer de colon est plus élevé que les hommes avec un pourcentage de 70% alors que chez les femmes 40%.

-Etat maritale



FigureIII.50 La relation entre l'état maritale et le cancer du colon

Dans notre effectif, les femmes atteintes d'un cancer du l'estomac sont 80% des femmes mariées et 20% des femmes célibataires.

-Allaitement

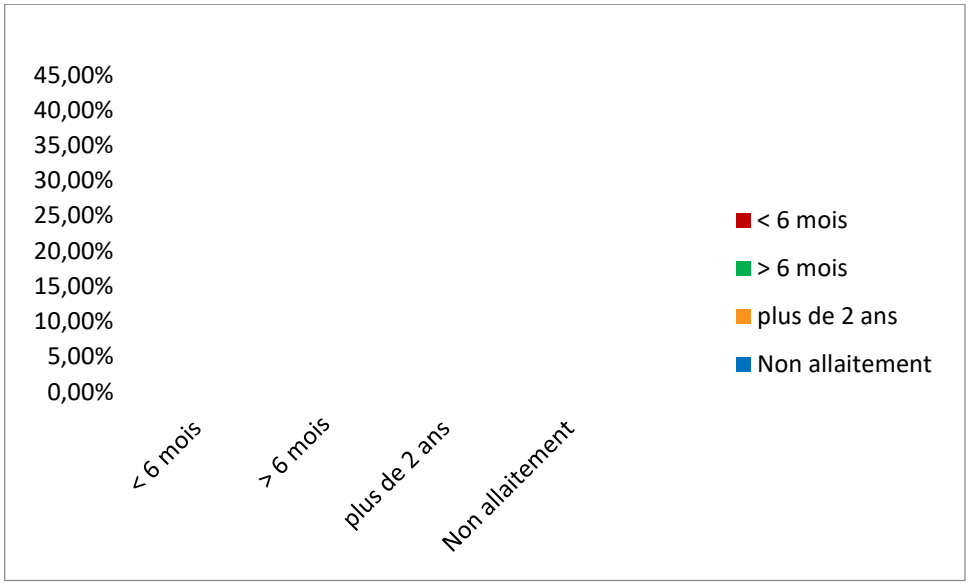


Figure III.51 le pourcentage des femmes allaitants et cancer du colon

-Grossesse

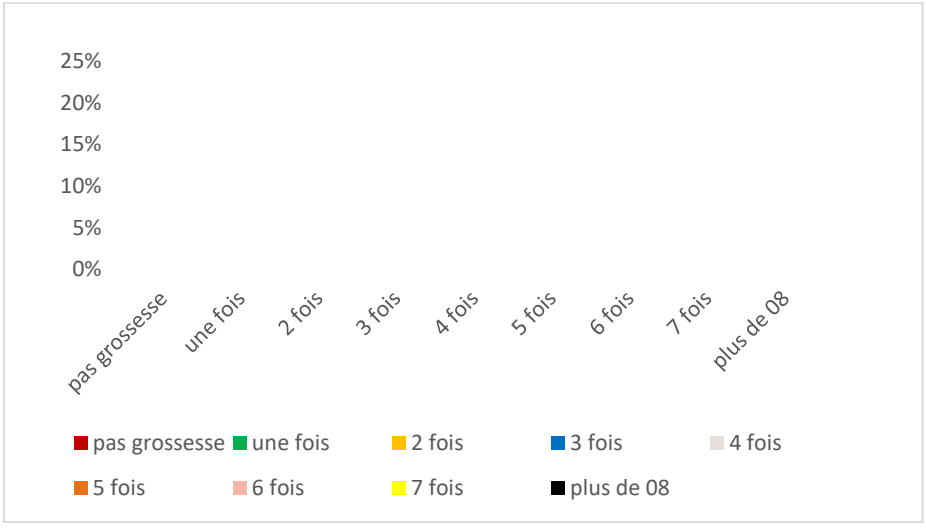


Figure III.52 nombre de grossesse avec cancer du colon

D'après notre étude la figure III.52 représente la répartition du pourcentage des femmes atteints du cancer du côlon sont suivant : 11.11% des femmes ont fait une grossesse ,11.11% des femmes ont fait 2 grossesses, 22.22% des femmes ont fait 3 grossesses et 4 grossesses .alors que 10% ont fait 5 grossesses, 11% 6 grossesses et 11.22 ont fait plus de 8 grossesses.

-La pilule

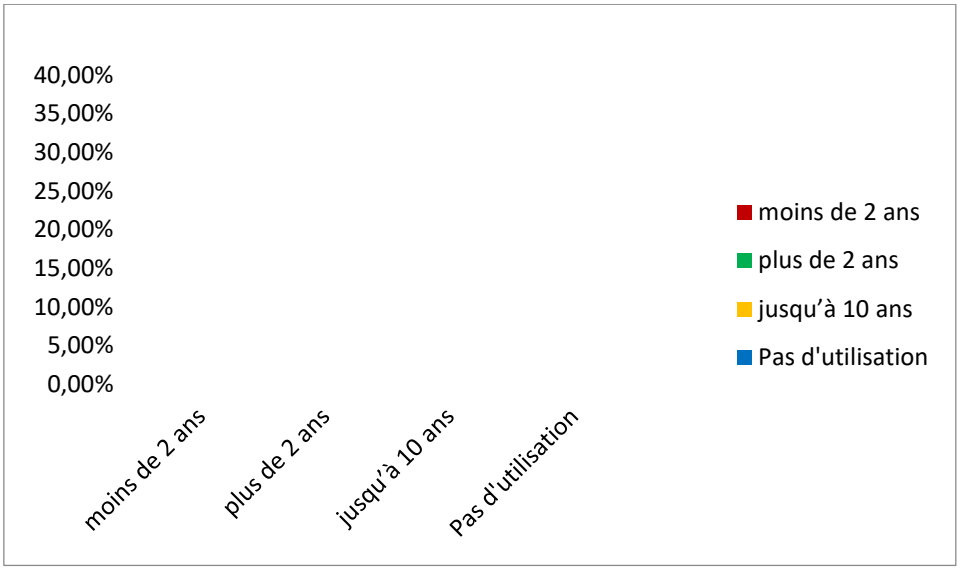


Figure III.53 l'évolution de cancer du côlon en fonction de l'utilisation des pilules chez les femmes

D'après nos étude La figure III.42 ci-dessous indique que 12.50% des femmes qui ont un cancer de l'estomac ont pris la pilule en durée moins de 2 ans. 37.50% des femmes qui ont un cancer de l'estomac ont pris les contraceptives en durée plus de 2 ans .les femmes qui pris les pilules jusqu'à 10 ans 25% et qui n'ont pas pris les pilules 25%

-Le Tabagisme

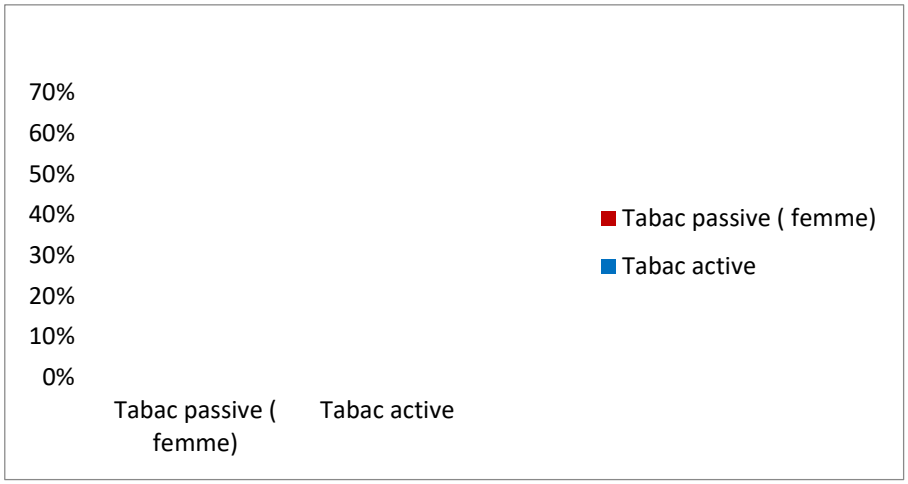


Figure III.54 la relation entre cancer du côlon en fonction le tabac

67% des femmes atteintes d'un cancer du côlon sont exposé à un tabac passive d'après notre étude. FigureIII.54

Alors que 40% Des hommes atteints un cancer du côlon sont des fumeurs 100%.Figure III.43.

Le tabac est un facteur d'apparition des adénomes et l'alcool favoriserait leur augmentation de taille. Le risque d'être atteint d'un gros polype est dix fois plus élevé chez un sujet ayant fumé plus de 20 paquets/années et buvant plus de trois quarts de litre de vin par jour. [188]

Les études ont démontré qu'un usage abusif et à long terme de la cigarette (20 paquets-années) augmente de 2 à 3 fois le risque d'apparition de gros adénomes dans le côlon et le rectum. Or, les adénomes de grande taille sont une source fréquente de cancer colorectal.

Les paquets-années constituent une façon d'évaluer la quantité de tabac fumé par une personne au cours d'une longue période. Pour calculer les paquets-années, multipliez le nombre de paquets de cigarettes fumés par jour par le nombre d'années de tabagisme. Par exemple, 20 paquets-années correspondent à 1 paquet par jour pendant 20 ans ou à 2 paquets par jour pendant 10 ans. [186].

Des agents cancérogènes de la fumée de cigarette peuvent **favoriser la formation de tumeurs au côlon et au rectum**. Les études s'accordent à estimer que le risque est **proportionnel au nombre de cigarettes fumées** et au **nombre d'années de tabagisme**. [189]

Parmi ces recherches, des chercheurs suédois ont suivi plus de 17 000 personnes sur une période allant jusqu'à 30 ans. Selon leurs résultats, **les gros fumeurs** (plus de 20 cigarettes par jour) ont **trois fois plus de risque** de développer **un cancer colorectal**, et **cinq fois plus pour un cancer du rectum** que les personnes n'ayant jamais fumé. [190]

Une étude japonaise confirme une augmentation du risque de cancer colorectal (moins importante cependant : +40 % et +30 % pour les ex-fumeurs). Lorsque les personnes sont **issues de famille ayant des antécédents** de ce type de cancer, le risque additif du tabagisme serait **de +68 %**. [191]

Pour les patients atteints d'un cancer colorectal, les **pronostics sont moins favorables** chez les fumeurs que chez ceux qui n'ont jamais fumé ou qui ont arrêté. Dans **une étude**, des chercheurs de l'Université de Newcastle au Royaume-Uni ont **comparé la survie à cinq ans de 18 166 personnes** atteintes de cancer colorectal. Parmi l'échantillon, des fumeurs et des non-fumeurs, et différentes méthodes de traitement, la chirurgie et/ou la chimiothérapie. Résultat, les fumeurs avaient **14% de risque supplémentaire de mourir**. Pour les fumeurs **traités par chirurgie** sans chimiothérapie, le risque s'élevait à **21% de plus que les non-fumeurs**. [192]

Cancer de la prostate

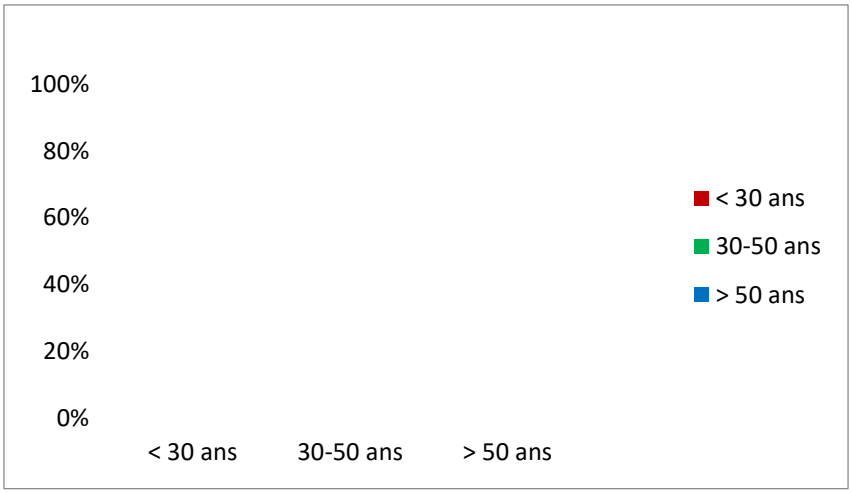


Figure III.55 l'évolution de cancer de la prostate en fonction de l'âge

D'après notre étude la figure III.44 présent que 100% des hommes atteints un cancer du la prostate sont tous des personnes âgé plus de 50 ans

Au total, le cancer de la prostate représente aujourd'hui 25% des cancers masculins. Il est ainsi devenu le premier cancer tous sexes confondus. Un homme sur 8 développera un cancer de la prostate avant l'âge de 75 ans [193]

Un homme environ sur 9 présentera une forme clinique de cette maladie au cours de sa vie. En réalité, ce cancer apparaît rarement avant 40-50 ans et la plupart des cas sont constatés entre 60 et 90 ans. L'âge moyen de détection de cette tumeur est de 71 ans.[194]

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme et touche en majorité les sujets âgés. Chaque année en Suisse, 6000 hommes développent un CaP et 54% ont plus de 70ans. [195].

La majorité des cancers de la prostate sont découverts après 65 ans. 95% des cas surviennent entre 57 et 88 ans. L'âge moyen d'apparition d'un cancer de la prostate est de 73 ans.[Cherry for Life Science | All Rights Reserved]

Régime alimentaire

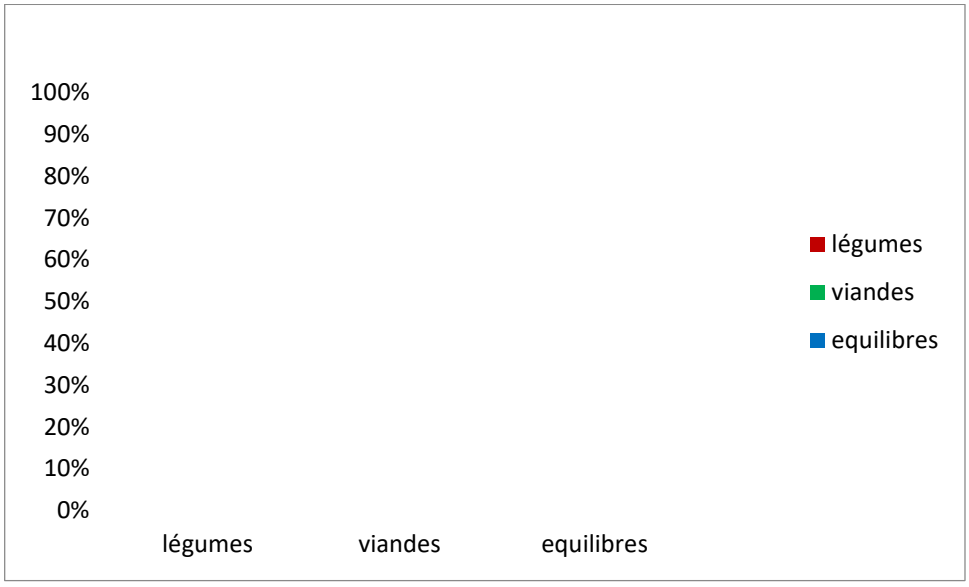


Figure III.56 l'évolution de cancer du la prostate en fonction le régime alimentaire

Notre étude a montré que tous les patients qui ont un cancer de la prostate ont un régime alimentaire équilibré avec un pourcentage de 100%.

Certaines données portent à croire que les régimes alimentaires riches en produits laitiers et en calcium peuvent faire augmenter le risque de cancer de la prostate. Le lait, le yogourt et le fromage sont des exemples de produits laitiers et d'aliments riches en calcium. [196].

Un régime alimentaire contenant trop de matières grasses pourrait favoriser la survenue de cancer de la prostate. Les graisses animales [10] seraient les plus dangereuses. [197]

Une récente recherche [11] suggérait qu'un régime riche en calcium et faible en fructose augmente le risque de cancer de la prostate. Ce dernier lien apparaît encore aujourd'hui très controversé.[198]

Les épices

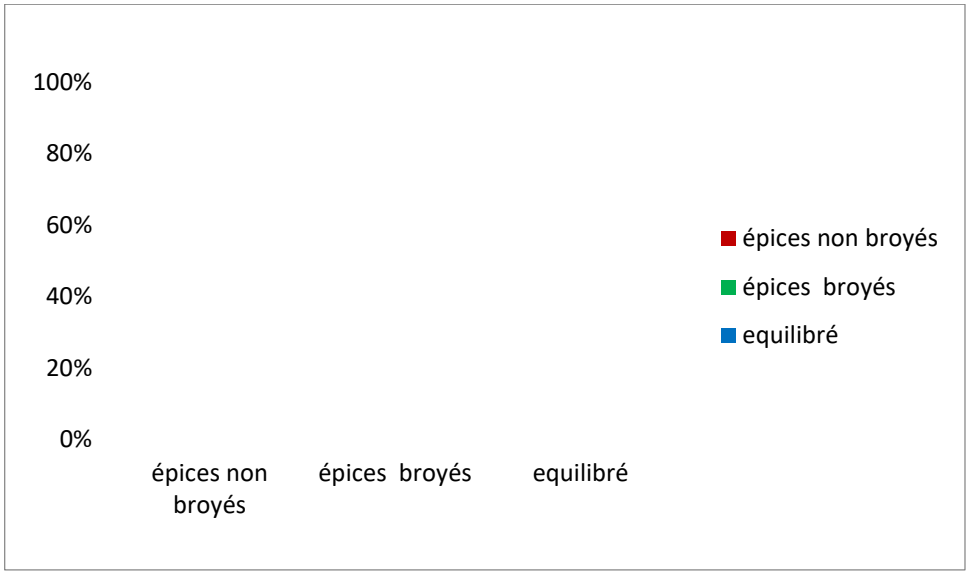


Figure III.57 l'influence de la consommation des épices en fonction de cancer de la prostate

-Les maladies chroniques

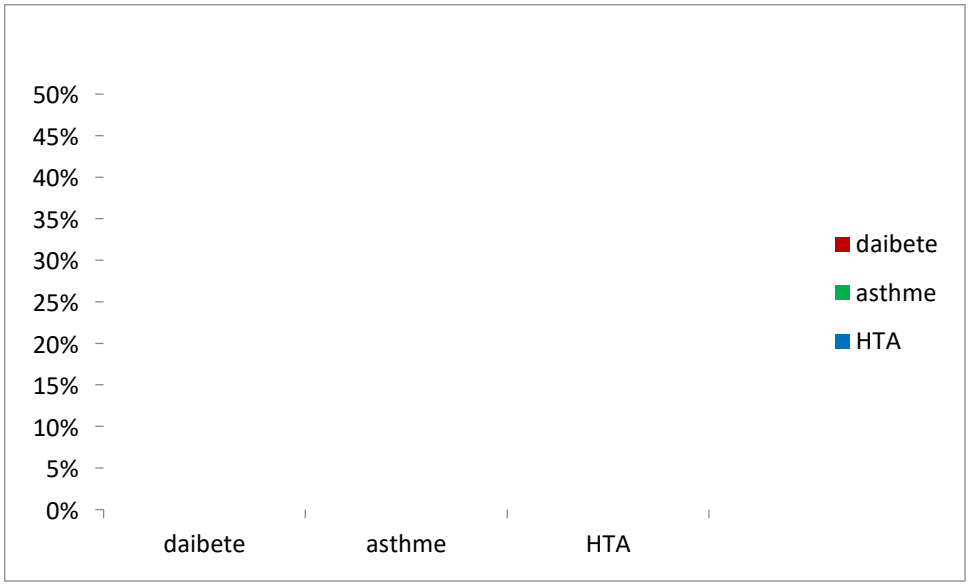


Figure III.58 la relation entre les maladies chroniques et cancer de la prostate

La figure III.58 montre que notre population d'étude présente un pourcentage de 33% des malades avec un cancer de la prostate ont un asthme, alors que les patients qui sont ont un HTA représentent 50% de notre population.

Une étude australienne tend à démontrer que l'utilisation d'un inhalateur augmenterait les risques de développer un cancer de la prostate.

Les hommes qui utilisent des produits à base de stéroïdes en inhalation pour contrôler leur asthme auraient 40% de risques supplémentaires de développer un cancer de la prostate. Lorsque leur asthme est grave et qu'ils doivent prendre ces produits sous forme de cachets ou d'injections, ce chiffre peut grimper jusqu'à 70%. [Pesticides – Effets sur la santé]

Penser qu'un autre type de traitement pourrait améliorer les choses est un vain espoir. Toujours selon cette étude, le simple fait d'avoir de l'asthme augmenterait le risque de développer ce cancer masculin de 25%, sans médication particulière.

Ces résultats doivent toutefois être tempérés, car ils sont issus d'une étude de faible envergure. D'autres recherches seront donc à effectuer pour les préciser. D'ici là, les asthmatiques ne doivent pas stopper leur traitement. En effet, si l'asthme et le cancer proviennent tous deux d'une inflammation du corps, le lien existant entre ces deux affections pourraient n'être que ténu. [199]

-Le tabagisme

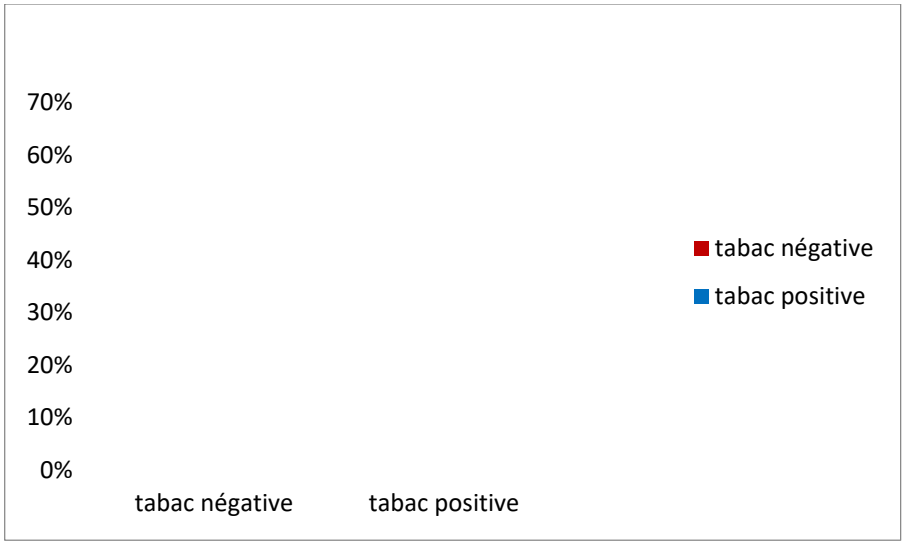


Figure III.59 l'évolution de cancer du la prostate en fonction de tabac

16% des hommes atteintes d'un cancer du la prostate ne sont pas des fumeurs d'après notre étude. FigureIII.48

Alors que 67% des hommes atteints un cancer du la prostate sont des fumeurs. Figure III.48.

Fumer augmente le risque de décéder du cancer de la prostate, selon les résultats d'une étude publiée dans la revue médicale Jama Oncology. Le cancer de la prostate est la forme la plus répandue de cancers dans les pays occidentaux. Entre 15 % et 20 % des hommes sont touchés par cette maladie et 2,6 % en meurent.

-Maladie chronique et cancer

Le syndrome métabolique (SM) est défini par un 'cluster' des facteurs interconnectés, qui augmentent directement le risque des maladies cardio-vasculaires (MCV) et le diabète de type 2, et de certains cancers. Le SM se caractérise par une constellation des anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis(Chico et Ramoul, 2016).

Le syndrome métabolique est considéré comme un état pro-inflammatoire associé à une inflammation chronique à bas grade. La protéine C-réactive de haute sensibilité (CRP-us), est l'un des bio-marqueur prédictif et robuste de cette inflammation. Des nombres études ont démontré que des concentrations sérique élevées de CRP, est associée à l'obésité abdominale, à la RI, au DT2, aux

événements cardiovasculaires, indépendamment d'autres facteurs de risque traditionnels (**Gowdaiah et *al*., 2015).**

Parmi les autres effets pro-athérogéniques de CRP:

-induit une surexpression des molécules d'adhésion (ICAM, VCAM, E-sélectine), ce que faciliter le passage des leucocytes dans l'intima.

- induit une surexpression de récepteurs scavenger: augmentation de captation des Ox-LDL et formation des cellules spumeuses

- Il régule également le récepteur de l'angiotensine de type 1 (AT-1) dans les cellules musculaires lisses vasculaires et stimule aussi la production des ROS (reactive oxygene spices).

- Surexpression de métalloprotéases (MMP-1, MMP-9) : remodelage, fragilisation de la plaque.

-réduit la concentration d'activateur de plasminogène tissulaire (TPA), responsable de lyser les caillots dans la paroi vasculaire et augmente les concentrations de PAI-1, ce qui inhibe le processus de fibrinolyse. Cela facilite la formation de thrombus sur la paroi endothéliale, ce qui augmente également le risque d'événement cardiovasculaire (Tchico et Ramoul, 2016)..

Le monoxyde d'azote ou oxydes nitrique (NO) est un radical libre hautement réactif et labile qui agit comme un médiateur autocrine et/ou paracrine, et jouer un rôle important dans diverses fonctions biologiques tel que la régulation de la vasodilatation et dans divers processus dans les systèmes nerveux, reproductif et immunitaire (Litvinova et *al.* 2015). Le NO est rapidement inactivé par les ions superoxydes (O2-) donnant l'anion peroxynitrite (ONOO-), ou transformé en métabolites inactifs, les nitrites (NO2-) puis les nitrates (NO3-) en contact avec l'oxygène. NO jouer un rôle importants dans le développement des composants de MS tels que la résistance à l'insuline, la dysfonction endothéliale, hypertriglycéridémie et inflammation chronique (Tchico et Ramoul, 2016).

Conclusion

Dans ce chapitre on a évalué les différentes facteurs de risque incluent dans certains type de cancer, ainsi que le pourcentage de l'incidence de chaque facteur avec le cancer correspondant, dont on a constaté la dominance des facteurs environnementaux et les facteurs d'origine infectieuse.

Conclusion générale

Cette étude à mis en exergue l'impact de divers facteurs, génétiques, chimiques, alimentaires, sur l'augmentation de l'incidence de certains cancers dans la wilaya de Médéa, et d'apprécier les facteurs de risque majoritaires.

L'implication dans la carcinogenèse de chacun de ses facteurs probables étudiés qu'il soit de nature hormonale ou lié à l'âge, nous a permis d'élaborer un dessin concret d' une population donnée, permettant d'investir dans la prévention et la lutte contre ces cancers.

Des fréquences élevées ont été observées chez les patients consommant des épices broyés, chez les deux sexes, et précisément chez les femmes mariées ayant eu recours à une utilisation de contraceptifs oraux pendant une longue durée, et ce pour tous les types de cancers. Sans oublier la liaison entre les maladies chroniques et le développement de certains cancers dont on a trouvé que plus de 80% des cancéreux ont des maladies métaboliques. En plus on a constaté par le présent travail que la consommation du tabac soit à titre actif ou passif présente un impact majeur dans le développement de plusieurs cancers, avec un pourcentage de plus de 90% chez les hommes (tabac actif), et 50% chez les femmes (tabac passif).

Notons par ailleurs les facteurs héréditaires, incriminés dans plusieurs types de cancer et ce qui a été évalué par nos soins en étudiant les antécédents familiaux atteints du même type de cancer.

Il ressort de notre présent travail, qu'il est plus que nécessaire, de disposer dans notre pays de conseil génétique, à travers des consultations d'oncogénétique, et de tests génétiques pour la recherche de mutations germinales et sporadiques sur les gènes majeurs de prédisposition.

Cependant, une meilleure connaissance de tous ces derniers permet de prévenir et de mieux agir contre cette maladie.

Perspective

Il est très important d'élargir cette étude dans toutes les régions de la wilaya de Médéa afin de détecter avec précision les principaux facteurs de risques fréquents des autres type de cancers et donc d'établir des mesures de prévention adéquates.

De même il serait intéressant d'étendre cette étude à travers toute l'Algérie afin de pouvoir apprécier la réalité du terrain.

REFERENCES

[1] de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al: Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 13:607–15, 2012. [A recent analysis that estimates that approximately 16% of cancers (2 million cases per year) are attributableto infectious agents]

[2] Faulds MH, Dahlman-Wright K: Metabolic diseases and cancer risk. Curr Opin Oncol 24:58–61, 2012. [A review focused on evidence linking metabolic disorders such obesity and diabetes to increased cancer risk] Liang J, Shang Y: Estrogen and Cancer. *Annu Rev Physiol* 75:225–40, 2013. [A summary of epidemiologic evidence connecting hyperestrogenism to cancer and of current understanding of the oncogenic mechanisms of estrogen signaling]

[3] Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61:301–16, 2010. [Discussion of possible biological processes that increase cancer risk in the obese]

[4] Liang J, Shang Y: Estrogen and Cancer. *Annu Rev Physiol* 75:225–40, 2013. [A summary of epidemiologic evidence connecting hyperestrogenism to cancer and of current understanding of the oncogenic mechanisms of estrogen signaling]

[5] Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61:301– 16, 2010. [Discussion of possible biological processes that increase cancer risk in the obese]

[6] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 366:883–92, 2012. [A paper highlighting the challenges that genomic instability and genomic evolution of cancers present to molecular diagnosticians and clinicians employing targeted therapies to treat cancer]

[7] Greaves M, Maley CC: Clonal evolution in cancer. Nature 481:306–13, 2012. [A discussion of the iterative processes of clonal expansion, genetic diversification and clonal selection that promote cancer evolution and ultimately lead to therapeutic failure]

[8] Ma QC, Ennis CA, Aparicio S: Opening Pandora's Box–the new biology of driver mutations and clonal evolution in cancer as revealed by next generation sequencing. Curr Opin Genet Dev 22:3–9, 2012. [A review summarizing driver mutations and their roles in directing clonal patterns of tumor evolution]

[9] JOHN E. NIEDERHUBER, MD, ABELOFF'S CLINICAL ONCOLOGY 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste. 1800 Philadelphia, PA 19103-2899 Copyright © 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

[10] Adapté de American Cancer Society. Statistiques sur le cancer 2011

[11] Burkitt D. A children's cancer dependent upon climatic factors. Nature 1962;194:232–4.8

[12] Epstein M, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964;1:702–3.9

[13] Epstein M, Barr YM. Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964;1:252–3.10

[14] de-The G, Geser A, Day NE. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. Nature 1978;274:756–61.15

[15] Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. Science 1977;197:17–25.

[16] Senior JR, Sutnick AI, Goeser E, et al. Reduction of post-transfusion hepatitis by exclusion of Australia antigen from donor blood in an urban public hospital. Am J Med Sci 1974;267:171–7.

[17] Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 2001;28:441–9.

[18] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1129 33.

[19] Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988;61:1942–56.

[20] Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, et al. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. J Exp Med 1998;188:341–50.

[21] Jarrett WF, Murphy J, O'Neil BW, Laird HM. Virus-induced papillomas of the alimentary tract of cattle. International Journal of Cancer 1978;22:323–8.

[22] Campo MS, Moar MH, Sartirana ML, et al. The presence of bovine papillomavirus type 4 DNA is not required for the progression to, or the maintenance of, the malignant state in cancers of the alimentary canal in cattle. EMBO J 1985;4:1819–25.

[23] Pennie WD, Campo MS. Synergism between bovine papillomavirus type 4 and the flavonoid quercetin in cell transformation in vitro. Virology 1992;190:861–5.

[24] Madeleine MM, Wiktor SZ, Goedert JJ, et al. HTLV-I and HTLV-II world-wide distribution:reanalysis of 4,832 immunoblot results. Int J Cancer 1993;54:255–60.

[25] Tajima K. Malignant lymphomas in Japan: epidemiological analysis of adult T-cell leukemia/ lymphoma (ATL). Cancer Metastasis Reviews 1988;7:223–41.

[26] Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLVI) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:3848-53.

[27] Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1984;81:2534–7.

[28] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359–62.

[29] M, Hinrichsen H, Benhamou Y, et al. Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C.Hepatology 2005;41:832–5.

[30] Smith DB, Pathirana S, Davidson F, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. The Journal of General Virology 1997;78 (Pt 2), 321–8.

[31] Lange CM, Moradpour D, Doehring A, et al. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection.Journal of Hepatology 2011;55:322–7.

[32] Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes.Seminars in Liver Disease 1995;15:41–63.

[33] Martin JN. Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. Seminars in Hematology 2003;40:133–42.

[34] Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. Cancer Letters 2011;305:150–62.

[35] Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. Int J Cancer 2008;123:187–94.

[36] Scadden DT. AIDS-related malignancies. Annual Review of Medicine 2003;54:285–303.

[37] Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. Current Opinion in Infectious Diseases 2006;19:14–9.

[38] Moll I, Bladt U, Jung EG. Presence of Merkel cells in sun-exposed and not sun-exposed skin: a quantitative study. Arch Dermatol Res 1990;282: 213–6.

[39] Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J Surg Oncol 2005;89:1–4.

[40] Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his “Merkel cell,” morphology, development, and physiology: review and new results.

[41] Moll I, Roessler M, Brandner JM, et al. Human Merkel cells—aspects of cell biology, distributionand functions. Eur J Cell Biol 2005;84:259–71.

[42] Sidhu GS, Chandra P, Cassai ND. Merkel cells, normal and neoplastic: an update. Ultrastruct Pathol 2005;29:287–94.

[43] Becker JC, Houben R, Ugurel S, et al. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. Journal of InvestigativeDermatology 2009;129:248–50.

[44] Shuda M, Feng H, Kwun HJ, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:16272–7.

[45] ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'INCIDENCE DE CANCER DU SEIN DANS LA WILAYA DE MEDEA, 09 /07 / 2019

[46] Tortora GJ, Derrickson B., 2010, Les systèmes génitaux. In: principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck. 4eme èdition 2eme titrage. Canada: John Wiley&sons,Inc, (7),1177-1178

[47] Moore KL, Dalley AF, Agur A. chapitre: .in: Anatomie medicale aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck. 3eme èdition. Italie. 2011(7), 1177-1178.

[48] Ganesh N, Rahul D, Jyotsana S et al, 2015. Divers types et gestion du cancer du sein: un aperçu.Jornal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.; 1(2) : 109-126.

[49] Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al.Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis.Lancet 2011; published online Sept 15.DOI:10.1016/S0140-6736(11)61351-2.

[50] Mahnane A. Hamdi Cherif M. Registre du Cancer de Sétif. Laboratoire Santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens, 2012

[51] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. on women from 54 epidemiological studiesJun 22, 1996.

[52] Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al., 1989, The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiol ; 42 : 963-73.)

[53] Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. , 1991,Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. Cancer Causes Control ; 12 : 491-500.

[54] Byers T.Graham S., Rzepka T.,1985, Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women ;Am J Epidemiol ; 664-674, 121.

[55] Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent, Ann N Y Acad Sci. 1999;889:204-13.

[56] Ganesh N, Rahul D, Jyotsana S et al, 2015. Divers types et gestion du cancer du sein: un aperçu.Jornal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.; 1(2) : 109-126.

[57] Carol Smigal, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD; Elizabeth Ward, PhD;Vilma Cokkinides, PhD, MSPH; Robert Smith, PhD; Holly L. Howe, PhD; Michael Thun, MD, MS, 2006, , Trends in Breast Cancer by Race and Ethnicity, CA Cancer J Clin;56:168–183.

[58] Pepper W. Cases of cancer of the lung and mediastinum.Tr Coll Physicians 1850;1:96–110.

[59] Samet JM. Smoking kills: experimental proof from the Lung Health Study. Ann Intern Med 2005;142(4):299–301.

[60] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29.

[61] Données du Centre national de Statistiques sanitaires, Centres de contrôle et de prévention des maladies, 2008.

[62] Spitz M, Wu X, Wilkinson A, Wei Q. Cancer of the lung. In: Scottenfeld D, Fraumeni J, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York:Oxford University Press; 2006. p. 638–58.

[63] Goodman M, Morgan RW, Ray R, et al. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a metaanalysis. Cancer Causes Control 1999;10(5): 453–65.

[64] Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two casecontrol studies. BMJ 2000;321(7257):323–9.

[65] Moller AM, Pedersen T, Villebro N, Norgaard P. Impact of lifestyle on perioperative smoking cessation and postoperative complication rate. Prev Med 2003;36(6):704–9.

[66] Schuller HM. Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development. Nat Rev Cancer 2002;2(6):455–63.

[67] Zienolddiny S, Campa D, Lind H, et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. Carcinogenesis 2006; 27(3):560–7.

[68] Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. Oncologist 2010;15(Suppl 4):5–13.

[69] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29. doi: 10.3322/caac.20138.

[70] Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005;9:191–211, v.

[71] Yu MW, Yang YC, Yang SY, et al. Androgen receptor exon 1 CAG repeat length and risk of hepatocellular carcinoma in women. Hepatology 2002;36:156–63.

[72] Maki A, Kono H, Gupta M, et al. Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virusassociated hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:1182–90.

[73] Clemens DL, Forman A, Jerrells TR, et al. Relationship between acetaldehyde levels and cell survival in ethanol-metabolizing hepatoma cells. Hepatology 2002;35:1196–204.

[74] Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology 2010;51:1820–32.

[75] Anand R. Aflatoxins. In: IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 82. In: Some Traditional Herbal Medicines Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 171–300.

[76] Castells L, Moreiras M, Quiroga S, et al. Hemoperitoneum as a first manifestation of hepatocellular carcinoma in western patients with liver cirrhosis: effectiveness of emergency treatment with transcatheter arterial embolization. Dig Dis Sci 2001;46(3):555–62.

[77] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10.

[78]Bouchouka Racha-Lydia, Le cancer gastrique Epidémiologie - Anatomopathologie – Immunohistochimie, 06/07/2017.

[79] Coggon D, Barker DJP, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. J Natl Cancer Inst 1989;81:1178.

[80] Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev 1986;8:1.

[81] Parsonnet J, Friedman GD, Vanderstern DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127.

[82] Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995;333:32.

[83] Carine Maillard, Dr Didier Vander Steichel, Patricia Servais PhD ; Guide des cancers ; Bruxelles, 2017

[84] Michels KB, Ekbom A. 2004, Caloric restriction and incidence of breast cancer.JAMA ; 291 : 1226-309.

[85] Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. Jpn J Surg 1981;11:127.

[86] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10.

[87] Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23.

[88] Coggon D, Barker DJP, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. J Natl Cancer Inst 1989;81:1178.

[89] Julie MEILLEROUX; Evaluation de le qualité des criteres anatomopathologiques et de realisation des testes moleculaires chez les patients atteints de cancers colorctaux ; Le 27 juin 2016

[90] Cabanne F, Pagès A, Billerey CI, Oppermann A, Carbillet J-P
Pathologie génitale masculine. Uropathologie. Masson éd. 1993; 140-177.

[91] Richard F. Epidémiologie du cancer de la prostate et ses implications en Santé publique. Revue du praticien 1994; 44(5):575-9

[92] Item 307 (Item 156) – Cancer de la prostate Collège Français des Urologues 2014

[93] Manuel de Prise en Charge Du Cancer de la Prostate , Février 2016

[94] Conduites à tenir initiales devant des patients atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, Novembre 2018

[95] Recherche Prévention et promotion du dépistage Actions pour les personnes malades Société et politiques de santé (SPS) LES CANCERS DE L'OVAIRE, Avril 2018

[96] Le cancer de l'utérus Carcinome de l'endomètre, sarcome de l'utérus, Ligue suisse contre le cancer Effingerstrasse 40 case postale 8219 3001 Berne

[97] Fondation contre le cancer ; les cancer de l'utérus

[98] Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique

[99] Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman Traduction de la 3e édition anglaise : Pierre L. Masson ISBN : 978-2-8101-0023-1

[100]Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic William J. Marshall, Stephen K. Bangert Traduction et adaptation de l'anglais : Éric Raynaud ISBN : 2-84299-674-7

[101] Biologie cellulaire Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw Coordination scientifique de l'édition française : Chantal Housset, Nour-Eddine Lomri, Joëlle Masliah Traduction de l'anglais : Kraus BiomédicalISBN : 2-84299-571-6

[102] Génétique médicale Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad, Raymond L. White Coordination scientifique de l'édition française : Patricia Fergelot Traduction de l'anglais : Kraus Biomédical ISBN : 2-84299-575-9

[103] Histologie humaine Alan Stevens, James Lowe Traduction et adaptation de l'anglais : André Défossez, Claude-Alain Maurage ISBN : 2-84299-751-4

[104] Immunologie David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt Traduction de la 7e édition anglaise : Pierre L. Masson ISBN : 978-2-84299-841-7

[105] Neurosciences médicales Stephen E. Nadeau et al. Traduction et adaptation de l'anglais par Hélène Bastuji, Michel Magnin et Max Grosclaude, coordonnée par Luis Garcia-Larrea ISBN : 2-84299-750-6

[106] Principes de biologie moléculaire en biologie clinique Nedjma Ameziane, Marc Bogard, Jérôme Lamoril ISBN : 2-84299-685-2

[107] kuby-immunology-6th-edition.

[108] Aisenberg, A. C. 1993. Utility of gene rearrangements in lymphoid malignancies. Annu. Rev.Med. 44:75.

[109] Allison, J. P.,A.A.Hurwitz, and D. R. Leach. 1995.Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T-cell responses. Curr. Opin. Immunol. 7:682.

[110] Baselga J., et al. 1996. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with her2/neu-overexpressing metastatic breast

[111] cancer. Journal of Clinical Oncology 14:737.

[112] Boon, T., P, G. Coulie, and B. Van den Eynde. 1997.Tumor antigens recognized by T cells. Immunol Today. 18:267

[113] Coulie, P. G., et al. 1994. A new gene coding for a differentiation antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 melanomas. J. Exp.Med. 180:35

[114] Cournoyer, D., and C. T. Caskey. 1993. Gene therapy of the immune system. Annu. Rev. Immunol. 11:297.

[115] DeVita, V. T., S. Hellman, and S. A. Rosenberg. 1997. Cancer Principles & Practice of Oncology, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins.

[116] Houghton, A. N., J. S. Gold, and N. E. Blachere. 2001. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. Curr. Opin. Immunol. 13:134.

[117] Hsu, F. J., et al. 1997. Tumor-specific idiotype vaccines in the treatment of patients with B-cell lymphoma. Blood. 89:3129.

[118] Kufe, D. W. 2000. Smallpox, polio and now a cancer vaccine? Nature Med. 6:252

[119] Pardoll, D. M. 1996. Cancer vaccines: a road map for the next decade. Curr. Opin. Immunol. 8:619.

[120] Paterson, Y., and G. Ikonomidis. 1996. Recombinant Listeria monocytogenes cancer vaccines Curr. Opin. Immunol. 8:651.

[121] Rosenberg, S. A. 2001. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. Nature 411:380.

[122] Rosenberg, S. A, et al. 1994. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes

[123] Sahin, U., O. Tureci, and M. Pfreundschuh. 1997. Serological

[124] Scott, A. M., and S.Welt. 1997. Antibody-based immunological therapies. Curr. Opin. Immunol. 9:717.

[125] Srivastava, S. 2002. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. Nature Rev. Immunol. 2:185.

[126] Tindle, R.W. 1996. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. Curr. Opin. Immunol. 8:643.

[127] Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. Nat Rev Cancer 2004;4(2):118–32.

[128] Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. Nat Rev Cancer 2003;3(5):362–74.

[129] Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. J Cell Biol 2006;172(7):973–81.

[130]ABELOFF'S CLINICAL ONCOLOGY ,FIFTH EDITIONJOHN E. NIEDERHUBER, MD

[131] Kurrey NK, K A, Bapat SA. Snail and Slug are major determinants of ovarian cancer invasiveness at the transcription level. Gynecol Oncol 2005; 97(1):155–65.

[132] Yook JI, Li XY, Ota I, et al. A Wnt-Axin2-GSK- 3beta cascade regulates Snail1 activity in breast cancer cells. Nat Cell Biol 2006;8(12):1398–406.

[133] Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. Nature 2001;
411(6835):375–9.

[134] Forster SJ, Talbot IC, Critchley DR. Laminin and fibronectin in rectal adenocarcinoma: relationship to tumour grade, stage and metastasis. Br J Cancer 1984;50(1):51–61

[135] Chakrabarty S, Fan D, Varani J. Modulation of differentiation and proliferation in human colon carcinoma cells by transforming growth factor beta 1 and beta 2. Int J Cancer 1990;46(3):493–9.

[136] Zhan M, Zhao H, Han ZC. Signalling mechanisms of anoikis. Histol Histopathol 2004;19(3): 973–83

[137] Weiss L. Cell adhesion molecules: a critical examination of their role in metastasis. Invasion Metastasis 1994;14(1-6):192–7.

[138] Fidler IJ. Macrophages and metastasis—a biological approach to cancer therapy. Cancer Res 1985;45(10):4714–26.

[139] Birch M, Mitchell S, Hart IR. Isolation and characterization of human melanoma cell variants expressing high and low levels of CD44. Cancer Res 1991;51(24):6660–7.

[140] Al-Mehdi AB, Tozawa K, Fisher AB, et al. Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. Nat Med 2000;6(1):100–2.

[141] Khatib AM, Auguste P, Fallavollita L, et al. Characterization of the host proinflammatory response to tumor cells during the initial stages of liver metastasis. Am J Pathol 2005;167(3):749–59.

[142] Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science 1991; 251(4995):802–4.

[143] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 1996;86(3):353–64.

[144] Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. Cell 2009;139(7):1315–26.

[145] Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. Nat Med 2011;17(7):867–74.

[146] Yamamoto Y, Ibusuki M, Okumura Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha is closely linked to an aggressive phenotype in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;110(3):465–75.

[147] Krishnamachary B, Zagzag D, Nagasawa H, et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by TCF3, ZFHX1A, and ZFHX1B. Cancer Res 2006;66(5):2725–31.

[148] Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, et al. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. Science 2008;319(5860): 195–8.

[149] Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94(15):8104–9.

[150] Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. Cancer Cell 2002;2(4):289–300.

[151] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. Nature 2005;436(7050):518–24.

[152] Wong CW, Lee A, Shientag L, et al. Apoptosis: an early event in metastatic inefficiency. Cancer Res 2001;61(1):333–8.

[153] Règlement n°1169/2011 du 25 octobre 2011 modifié concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires

[154] Règlement n°1333/2008 du 16 décembre 2008 modifié sur les additifs alimentaires

[155] Gynécologie Obstétrique &amp ; Fertilité Volume 44, n° 12 pages 701-711 (décembre 2016)

[156] Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH ;2000

[157] Cigarette smoking and breast cancer risk : update of a prospective cohort study", décembre 2006, Cui Y, Miller AB, Rohan TE

[158] Inserm (dir.). Cancer et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XVII- 889 p. - (Expertise collective)

[159] Is Previous Respiratory Disease a Risk Factor for Lung Cancer? Rachel Denholm et al. 23 juillet 2014. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Doi : 10.1164/rccm.201402-0338OC

[160] Yuechun Shen, Zuojun Tian, Dongfeng Lu, Junyao Huang, et al (2016)

[161] Canadian Cancer Society Funding Database Dr David Malkin 2019 Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 000

[162] IARC, 2016 Mycotoxin control in low- and middle- income countries « elderly, aged patient »

[163] Nardo B, Montalti R, Cavallari G, Beltempo P, di Naro A, Bertelli R. Protective effect of celcior in cold preservation of liver from elderly donors. Abstract from congress of the International Liver Transplantation Society, Chicago 2002. Poster session II. #116.

[164] Le cancer du foie. Institut National du Cancer (INCa). Mis à jour en décembre 2011

[165] CANCER DU FOIE : UN GUIDE POUR LES PATIENTS INFORMATION BASEE SUR LES RECOMMANDATIONS DE L'ESMO

[166] Curtis D , Klaassen Ph. D. Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons, Seventh Edition ; by The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008. Pages: 1007, 1277

[167] centre européen d'étude du diabète . Laboratoire de recherche translationnelle, le CeeD associe médecins et chercheurs2019

[168] cancer du foie .european sicity for medical oncology .fonds anticancer

[169] cancer du foie .european sicity for medical oncology .fonds anticancer

[170] ancer Fact Sheets, Registre du Cancer, Année d'incidence 2016, Bruxelles 2019

[171] Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs

[172] Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs

[173] Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs Les Plans cancer de 2003 à 2013

[174] le 31 mai 2019 par L'équipe SOS hépatites

[175] HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé Septembre 2011

[176] cancer de l'estomac Ligue nationale contre le cancer 2015

[177] Les principes de la charte HONcode Site certifié en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS).

[178] Cancer de l'estomac : quelle vie après la chirurgie ? 21/07/2010, mis à jour le 21/02/2019

[179] Société canadienne du cancer Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001

[180] HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé Septembre 201

[181] INSTITUT NATIONAL DU CANCER .ACCELERONS LES PROGRES FACE AUX CANCER

[182] Thomas Aparicio, Emmanuel Mitry , Antonio Sa Cunha , Laurence Girard Service d'Hépato-Gastroentérologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 75018 Paris

[183] Balducci L. General guidelines for the management of older patients with cancer In : Oncology, editor. NCCN Proceedings. Berlin, Heildeberg : Springer, 2000

[184] Recherche Prévention et promotion du dépistage Actions pour les personnes malades Société et politiques de santé (SPS). LES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM2017

[185] Recherche Prévention et promotion du dépistage Actions pour les personnes malades Société et politiques de santé (SPS). LES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM2017

[186] INSTITUT NATIONAL DU CANCER .ACCELERONS LES PROGRES FACE AUX CANCER

[187] Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med ;122:327-34

[188] Recherche Prévention et promotion du dépistage Actions pour les personnes malades Société et politiques de santé (SPS), LES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM

[189] Bulletin de l'Organisation mondiale pour la santé - cancer et tabagisme

[190] Int J Cancer. 2001 Feb 15; 91(4): 585-7

[191] Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Dec; 12(12): 1492-500.

[192] Cancer Causes Control. 2003 Nov; 14(9): 879-87.

[193] REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY et all. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003 ; 51 :1334-9

[194] Guide affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer de la prostate. Haute autorité de Santé - Institut national du cancer (Inca). Janvier 2012

[195] P Mongiat-Artus M Peyromaure P Richaud Recommendations for the treatment of prostate cancer in the elderly man : A study by the Oncology Committee of the French Association of Urology. Prog Urol 2009 (19)

[196] Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001. Société canadienne du cancer 2019

[197] J Natl Cancer Inst. 1993 Oct 6;85(19):1538

[198] Am J Clin Nutr. 2001 Oct;74(4):549-54.

[199] Pesticides – Effets sur la santé cancer de la prostate