

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة مولاي الطاهر، سعيدة

Université MOULAY Tahar, Saida



كلية العلوم

Faculté des Sciences

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

N° d'Ordre

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

Etude épidémiologique du cancer dans la région de Saida durant la période 2019-2022

Présenté par :

- **M^{elle}** : Khelif Asma
- **M^{elle}** : Glaoui Fatima Zohra

Soutenu le : **28-06-2022**

Devant le jury composé de :

Président : Mr. Ammam AbdelKader

MCA Université de Saida

Examineur : Mme. Hassani Maya

MCA Université de Saida

Encadreur : Mme. Houamria Moufida

MCB Université de Saida

Année universitaire 2021/2022



Remerciement


Je tiens à remercier premièrement et avant tout *ALLAH* le tout puissant de m'avoir donné la force et de m'avoir permis d'en arriver là.

On voudrait tout d'abord adresser toute notre reconnaissance à notre professeur Mme : *HOUAMRIA Moufida* pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils qui ont contribué dans le concept et élaboration de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury *Mr. AMMAM Abdelkader* et *Mme. HASSANI MAYA* pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nos remerciements s'adressent également à tous le corps scientifique académique et administratif de l'université *Moulay Tahar, Département Biologie*, pour leur engagement d'offrir tout les conditions au cours de notre cursus académique.

Nous présentons nos chaleureux remerciements à tous ceux qui ont contribué pour l'aboutissement de ce travail.



Dédicace

Je dédie ce travail

Ames très chers parents « MOHAMED et NACIMA »
pour tous

Leurs sacrifices, leur amour, leur soutien tout au long
de mes Etudes.

A la mémoire de mon grand père « AHMED » qui n'a
jamais Cesse de prier pour moi.

A mes grande mère « ZINEB et KHEIRA » pour leurs
eternel Amour.

A mon cher frère Hichem qui m'a accompagné toute
ma vie.

A tous mes proches qui m'ont toujours
soutenu et encouragé

Durant ces années d'études.

A tous mes collègues de la promotion Biochimie
2020/2022.

ASMA KHELIF

Dédicaces

Je dédie ce mémoire en premier lieu : A ALLAH le tout puissant, le très miséricordieux et à son prophète (paix et salut sur lui) ; pour m'avoir donné le courage et la santé nécessaires pour mener à bien ce travail

A mon père GLAOUI DJOUDI et ma mère GLAOUI MERBOUHA, pour m'avoir appris à être ce que je suis, pour tous les sacrifices consentis pour notre éducation et notre épanouissement, pour votre assistance continue, et l'affection dont nous n'avons jamais manquée. C'est avec des larmes aux yeux, que je vous dédie cette thèse qui est aussi la vôtre. Les mots ne suffisent pas pour vous dire merci d'avoir été là mais seront assez beaux pour vous dire que je vous aime. Que le tout puissant nous accorde d'être ensemble pendant longtemps afin de jouir des fruits de ce travail !

A mes Sœurs : Karima, Nadja, Houda, Nabila, Sara, Fatna, pour tous ce que nous avons partagés et partagerons encore. Merci pour votre soutien de tous les jours, je vous aime.

A la mémoire de ma grande mère FATNA, récemment décédée et qui a insisté pour que je termine mes études.

A mon neveu : KHALIL IBRAHIM. Je t'adore. A tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers, et que je n'ai pas pu nommer ici car vous êtes si nombreux, de même à tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation de ce travail, avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, MERCI à tous du fond du cœur.

FATIMA ZOHRA

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

OMS : Organisation mondiale de la Santé

AFP : Alpha-foeto-protéine

PSA :Antigène prostatique spécifique

HCG : Gonadotrophine chorionique humaine

LDH : Lactate déshydrogénase

ACE : Antigènecarcino-embryonnaire

CA-125 : Antigène tumoral 125

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PET-scan : Tomographie par Emission de Positons couplé à un scanner

TNM:Tumor Node Metastasis

HER2:Human epidermal growth factor receptor 2

RAS : Rat sarcoma virus

ORL :Oto-Rhino-Laryngologiste

UV : Ultraviolet

HPV : Humanpapiloma virus

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH :Virus de l'immunodéficience humaine

EBV : Epstein Barr virus

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DAMPs: Danger-associated molecular patterns

FAS-L: FAS ligand

IL-10: Interleukine 10

PD-1: Programmed cell death

PDL1: Programmed cell death ligand1

PGE2: Prostaglandine E2e

BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region ABeLson tyrosine kinase

CpG: Cytosine-phosphate-Guanine

EGFP:Enhanced Green Fluorescent Protein

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

E: Early

P53: Protéine p53

pRb: Retinoblastomaprotein

RET: Rearranged during transfection

CDK:CyclinDependentKinases

HBx : Virus de l'hépatite B de protéine X

VHL: Von Hippel-Lindau

MYC: Myelocytomatosis viral oncogen homolog (avian)

N-MYC: Neuroblastoma-MYC

p16(Ink4a): Protein 16 inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a

GTPase: Guanosinetriphosphatase

Src : Sarcome

v-ErbA : Virus de l'érythroblastose aviaire

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des cancers.....	7
Tableau 2 : Distribution des patients selon le sexe	33
Tableau 3 : Distribution des patients selon l'âge	35
Tableau 4 : Distribution des patients selon le type des cancers	37
Tableau 5 : Taux de prévalence annuelle des cancers 2019-2021	40
Tableau 6 : Taux de mortalité	41

Liste des figures

Figure 1 : Incidence du cancer dans le monde pour l'année 2018	4
Figure 2 : Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie 2020	5
Figure 3: Les différentes caractéristiques d'une cellule cancéreuse.....	6
Figure 4 : Progression tumorale et cycle cellulaire.....	20
Figure 5 : L'altération du cycle cellulaire par les protéines E6 et E7 de l'HPV.....	21
Figure 6: Les trois phases du processus d'immunoédition du cancer.....	22
Figure 7: Les différents types d'immunothérapies	30
Figure 8 : Distribution des patients selon le sexe.....	33
Figure 9 : Distribution des patients selon l'âge.....	35
Figure 10 : Distribution des patients selon le type des cancers.....	38
Figure 11 : Taux de prévalence annuelle des cancers de 2019 à 2022	40
Figure 12 : Taux de mortalité.....	42

Résumé

Depuis de nombreuses années le cancer représente un réel problème de santé car il est parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans la population mondiale et algérienne. Notre objectif est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques du cancer dans la région de Saida. Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective sur 12627 cas de cancer diagnostiqués durant la période 2019 jusqu'à mars 2022 au niveau du service d'oncologie et d'hématologie de l'Hôpital de Saida. La prévalence annuelle des cancers de cette période est apparue en progression irrégulière avec une prédominance du sexe féminin sur le sexe masculin avec un sex-ratio de 1,59. Les résultats de la répartition des cancers selon l'âge ont montré que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre [30-41 ans] avec 31,27% suivi par un pourcentage de 26,46% pour l'âge entre [41-51 ans]. L'étude a montré que la majorité des cas atteints du cancer de sang (leucémie) (46,94%) suivi par le cancer du sein (24,88%). Les cancers du poumon et colorectal touche une portion importante de la population avec un taux respectivement de 4,61% et 3,94%. Tous les indicateurs montrent que l'augmentation continue de l'incidence des cancers est inéluctable. A ce titre, le dépistage et le diagnostic précoce des cancers les plus fréquents devront constituer une priorité de santé publique.

Mots clés : Cancer, étude épidémiologique rétrospective, sexe, âge, région de Saïda.

Abstract

For many years, cancer has been a real health problem because it is one of the main causes of morbidity and mortality in the world and Algerian population. Our objective is to study the epidemiological characteristics of cancer in the region of Saida. We carried out a retrospective epidemiological study on 12627 cases of cancer diagnosed during the period 2019 until March 2022 at the level of the oncology and hematology department of Saida Hospital. The annual prevalence of cancers during this period appeared to increase irregularly with a predominance of the female sex over the male sex with a sex ratio of 1.59. The results of the distribution of cancers by age showed that the most affected age group is between [30-41 years] with 31,27% followed by a percentage of 26,46% for age between [41-51 years old]. The study showed that the majority of cases with blood cancer (leukemia) (46,94%) followed by breast cancer (24,88%). Lung and colorectal cancers affect a large portion of the population with a rate of 4, 61% and 3,94% respectively. All the indicators show that the continuous increase in the incidence of cancers is inevitable. As such, screening and early diagnosis of the most common cancers should be a public health priority.

Keywords: Cancer, retrospective epidemiological study, sex, age, region of Saida.

ملخص

يمثل السرطان مشكلة صحية حقيقية لسنوات عديدة لأنه أحد الأسباب الرئيسية للأمراض والوفيات لدى سكان العالم و الجزائريين. هدفنا هو دراسة الخصائص الوبائية للسرطان في منطقة سعيدة حيث قمنا بإجراء دراسة وبائية بأثر رجعي على 12627 حالة سرطان تم تشخيصها خلال الفترة ما بين 2019 حتى مارس 2022 على مستوى قسم الأورام وأمراض الدم بمستشفى سعيدة. يبدو أن الانتشار السنوي لأمراض السرطان خلال هذه الفترة يزداد بشكل غير منتظم مع غلبة الجنس الأنثوي على الذكور بنسبة 1.59. أظهرت نتائج توزيع السرطانات حسب العمر أن الفئة العمرية الأكثر إصابة هي ما بين [30-41 سنة] بنسبة 31.27% تليها نسبة 26.46% للعمر بين [41-51 سنة]. وأظهرت الدراسة أن غالبية الحالات مصابة بسرطان الدم (اللوكيميا) (46.94%) يليها سرطان الثدي (24.88%). يصيب سرطان الرئة والقولون والمستقيم نسبة كبيرة من السكان بمعدل 4.61% و 3.94% على التوالي. تشير جميع المؤشرات إلى أن الزيادة المستمرة في الإصابة بالسرطان أمر لا مفر منه لهذا يجب أن يكون الفحص والتشخيص المبكر لأنواع السرطان الأكثر شيوعاً من أولويات الصحة العامة.

الكلمات المفتاحية: السرطان ، دراسة وبائية بأثر رجعي ، الجنس ، العمر ، منطقة سعيدة.

Tables des matières

Introduction 1

Partie théorique :

Chapitre I : Le cancer

I. Le cancer 3

I.1 Définition 3

I.2 Épidémiologie du cancer 3

I.2.1 Dans le monde : 3

I.2.2 En Algérie : 4

I.3 Physiopathologie du cancer 5

I.4 Types descancers 7

I.5 Catégories de tumeurs 7

I.5.1 Tumeur bénigne 8

I.5.2 Tumeur maligne 8

I.6 Diagnostic 8

I.6.1 L'examen clinique 9

I.6.2 Les examens biologiques 9

I.6.3 L'imagerie médicale 10

I.6.4Le bilan d'extension 10

I.6.5Les tests moléculaires 10

Chapitre II : Facteur de risque et l'oncogénèse

II. Les facteurs de risque 12

II.1Facteurs de risque intrinsèques 12

II.1.1 L'âge 12

II.1.2 Le sexe 12

II.1.3 La prédisposition génétique 12

II.2 Facteurs de risque extrinsèques 13

II.2.1 Facteurs de risque liés au mode de vie 13

II.2.1.1 Le tabagisme 13

II.2.1.2 L'alcool 13

II.2.1.3 Les facteurs nutritionnels 13

II.2.2.Facteurs de risque environnementaux 14

II.2.2.1 L'environnement	14
II.2.2.2 Les expositions professionnelles	14
II.2.2.3 Les agents infectieux	15
II.2 L'oncogenèse :	15
II.2.1 Définition.....	15
II.2.2 Les gènes impliqués dans l'oncogenèse.....	15
II.2.3 La génétique et l'oncogenèse :	16
II.2.3.1 Les événements épigénétiques et l'oncogenèse.....	17
II.2.3.2 Nature et ordre de succession des événements oncogènes	17
II.2.3.3 Instabilité génétique et progression tumorale.....	18
II.2.3.4 Prolifération cellulaire et oncogenèse.....	18
II.2.4 Les fonctions des gènes	19
II.2.4.1 Progression tumorale et signalisation cellulaire	19
II.2.4.2 Progression tumorale et cycle cellulaire	20
II.3 Immunité antitumorale :	22

Chapitre III : Facteur protecteurs et traitements

III. Facteurs protecteurs et traitements	25
III.1 Facteurs protecteurs.....	25
III.1.1 Prévention primaire	25
III.1.2 Prévention secondaire/Dépistage :	25
III.2 Traitements.....	25
III.2.1 La chirurgie	26
III.2.2 La radiothérapie.....	26
III.2.3 La chimiothérapie.....	27
III.2.4 L'hormonothérapie.....	28
III.2.5 Les thérapies ciblées.....	28
III.2.6 L'immunothérapie.....	28
III.2.6.1 Traitements immunothérapeutiques:	29
III.2.6.2 Molécules employées en immunothérapie:	30

Partie pratique :

Méthodologie

1. But du travail.....	32
------------------------	----

2. Population cible :.....	32
3. Type de l'étude :.....	32
4. Les paramètres de l'étude :.....	32

Résultats et discussion

Résultats et Discussion :.....	33
I. Analyse de l'aspect socio démographique.....	33
I.1 Distribution selon le sexe :.....	33
I.2. Distribution selon l'âge :.....	35
II. Distribution des patients selon le type des cancers.....	37
III. Taux de prévalence annuelle des cancers de 2019-2022.....	40
IV. Taux de mortalité :	41
Conclusion et perspectives	43
Références bibliographiques.....	44



INTRODUCTION

Introduction

Le terme « cancer » ou tumeur maligne est le résultat d'une prolifération continue non régulée et anarchique d'un regroupement de cellules ayant subi une agression ou dommage liée à une modification au niveau de la structure d'un gène ou plus précisément de l'ADN. Il faut un regroupement d'environ 100.000 cellules endommagées pour que l'on commence à parler de tumeur. Cette prolifération va envahir les tissus et organes normaux, et finira potentiellement par se propager dans l'intégralité du corps, ce que l'on appelle Métastases (1).

Le cancer constitue par sa fréquence et par sa gravité, un problème de santé mondiale majeur. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2020, près de 19.3 millions de nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués et près de 10 millions de personnes en meurent dans le monde.

En Algérie, le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 58418 avec un nombre de 32802 de décès. Chez le sexe féminin le cancer le plus fréquent est le cancer de sein avec un pourcentage de 40.3% puis le cancer colorectal (CCR) à 9.9% ensuite le cancer de la thyroïde avec 5.7%, le cancer de col de l'utérus à 5.3% et le cancer de l'ovaire à 3.4%. Par contre chez le sexe masculin le cancer de poumon occupe la première place avec un pourcentage de 15,2%, puis le cancer de prostate avec un pourcentage de 13,2%, ensuite le CCR (12,7%) et le cancer de la vessie (10%) (2).

Le cancer est le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs héréditaires, des facteurs liés au mode de vie par la consommation élevée d'alcool, le tabagisme, la mauvaise alimentation, le manque d'exercice physique, le vieillissement et l'obésité et des facteurs environnementaux (les agents physiques, chimiques et biologiques qui sont présents dans l'atmosphère, le sol, l'eau ou l'alimentation)(3).

Les progrès des méthodes de diagnostic et des tests de dépistage devenus plus accessibles à la population permettent de repérer plus facilement et plus précocement

l'apparition d'un cancer. Plus un cancer est identifié tôt, moins les traitements seront lourds et plus les chances de survie et de guérison seront grandes. Actuellement, un cancer sur deux est guéri grâce aux avancées technologiques (diagnostic, imagerie) et thérapeutiques, cependant certains cancers ne bénéficient toujours pas de traitements efficaces (4).

Dans le présent travail nous avons dans un premier temps dans la partie bibliographique présenté quelques connaissances sur le cancer. Et dans un deuxième temps nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective sur les cas du cancer recrutés au niveau de service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital de la région de Saida. Notre étude a trois objectifs :

- Déterminer la prévalence de tumeurs rencontrées au niveau de service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital de Saida et le cancer le plus fréquent dans cette région durant la période 2019 à 2022.

- Décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients souffrant de ces tumeurs : âge et sexe.

- Déterminer la mortalité liée à ces affections.



Chapitre I :

Le Cancer

I. Le cancer

I.1 Définition

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une ou de plusieurs tumeurs malignes formées à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique d'une cellule initialement normale. La transformation cellulaire tumorale se traduit par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose et des anomalies de la réparation de l'ADN (5). Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases (6).

I.2 Épidémiologie du cancer

I.2.1 Dans le monde :

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), On n'estime que le taux mondial du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur onze meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions.

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme (14,5 %), suivi par le cancer de la prostate (13,1 %), puis le cancer colorectal (10,9 %). Par contre chez la femme, le cancer du sein occupe la première place avec 24,2 %, suivi par le cancer du poumon (13,8 %) et le cancer colorectal (9,5 %)(7,8).

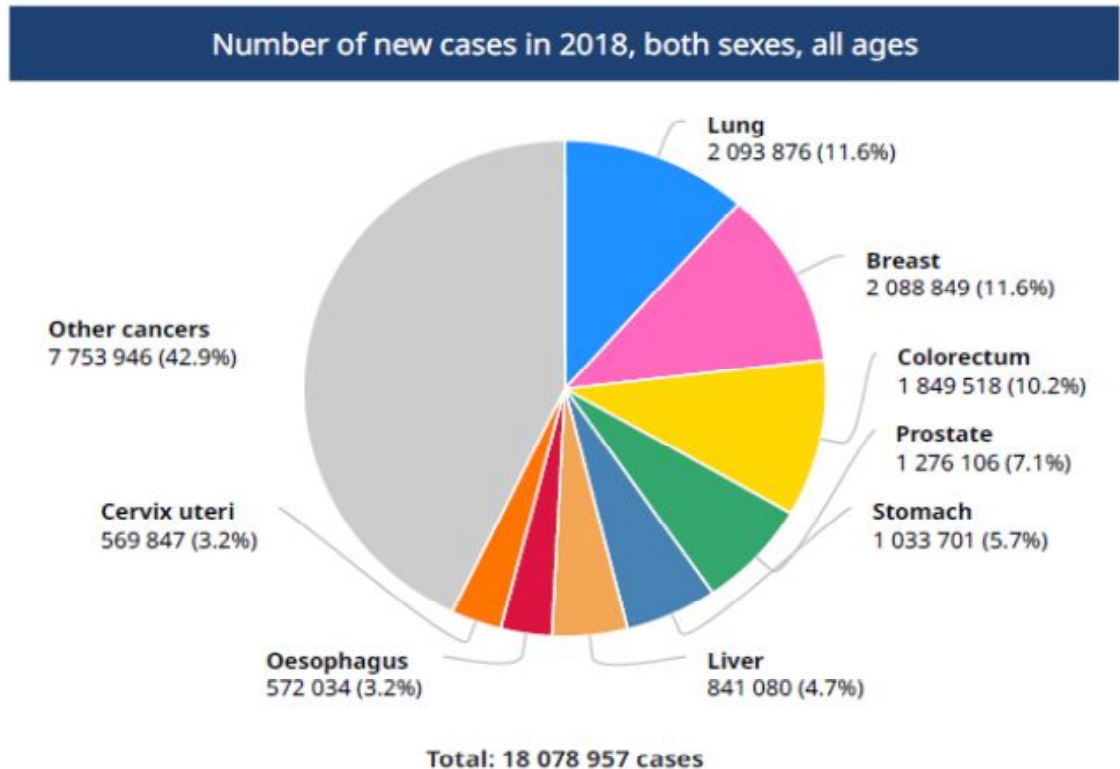


Figure 1 : Incidence du cancer dans le monde pour l'année 2018(7,8)

I.2.2 En Algérie :

Selon l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer le nombre total des nouveaux cas en Algérie atteint 58418 et 32802 de décès dans l'année 2020. Le cancer du sein occupe la première position avec 12536 cas suivi par le cancer colorectal avec un nombre de 6526 personnes (Figure 02).

Chez la femme le cancer le plus fréquent est le cancer du sein (40,3%) suivi par le cancer colorectal 3068 (9,9%), le cancer de la thyroïde 1778 (5,7%), le cancer de col de l'utérus 1663 (5,3%) et le cancer de l'ovaire 1042 cas. Par contre chez l'homme, le cancer le plus fréquent est le cancer des poumons avec 4159 cas soit 15,2% suivi par le cancer de prostate 3597 et colorectal 3458 avec un pourcentage de 13,2% et 12,7% respectivement, le cancer de la vessie 2734 et le cancer de l'estomac 1440 cas (7,8).

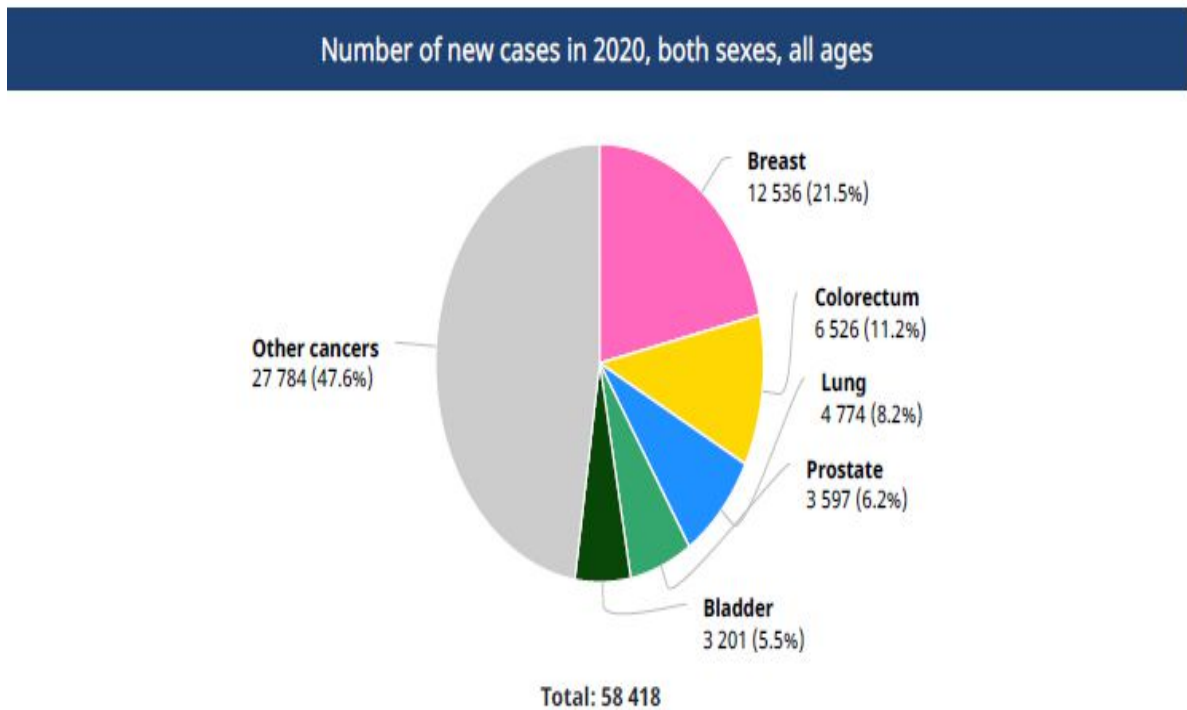


Figure 02 : Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie 2020 (7,8).

I.3 Physiopathologie du cancer

Le cancer est d'origine monoclonale. La capacité de se diviser, de se spécialiser, mais aussi de mourir est inscrite dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire (mitose), l'entrée dans un processus de différenciation ou de mort cellulaire (apoptose) résultent de l'intégration au niveau cellulaire de multiples signaux, positifs et négatifs au niveau tissulaire, l'équilibre entre la différenciation et la mort cellulaire est sous le contrôle de multiples boucles de régulations enchevêtrées. On imagine, de ce fait, la complexité et la vulnérabilité d'un tel système qui assure la cohésion, le bon fonctionnement et l'intégrité d'un organisme.

Sous l'effet de certains facteurs comme le tabac, le soleil, certains agents chimiques ou physiques, certains virus, ou spontanément, le génome humain subit constamment des lésions qui sont normalement réparées. Si elles échappent à toute régulation, les cellules s'engagent alors dans un processus anarchique qui conduit, par accumulation successive d'anomalies génétiques, au développement du cancer.

La cellule cancéreuse se caractérise par sa malignité, puisqu'elle échappe aux mécanismes physiologiques de régulation de sa prolifération. Les caractéristiques phénotypiques de la cellule cancéreuse sont (figure3) (9,10):

- Perte de l'inhibition de contact ;
- Indépendance par rapport aux facteurs de croissance ;
- Perte de dépendance vis-à-vis d'ancrage ;
- Immortalité ;
- Tumorigénicité(11,12).

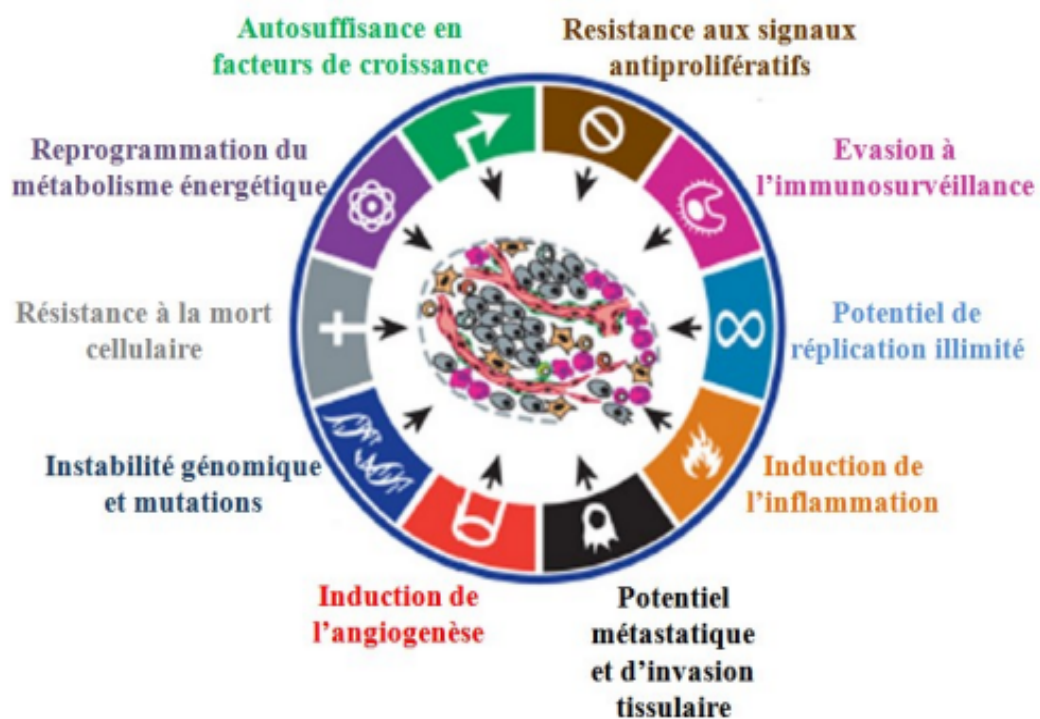


Figure 3: Les différentes caractéristiques d'une cellule cancéreuse (adapté de (9, 10))

I.4 Types des cancers

Différents types des cancers ont été répertoriés et classés selon :

- L'organe principal : comme le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer du rein, le cancer buccal et le cancer du cerveau ;
- Le tissu à partir duquel ils se développent : (classification anatomopathologique)(13).

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des cancers (14)

Tissus		Tumeurs
Epithélium	Glandulaire Malpighien Urothélial	Adénocarcinome Carcinome épidermoïde Carcinome urothélial
Conjonctif	Fibroblastique Adipeux Muscle strié Muscle lisse	Fibrosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Léiomyosarcome
	Hématopoïétique	Leucémie, Lymphome
	Germinal	Tératocarcinome
	Neuroectodermique	Mélanome

I.5 Catégories de tumeurs

Deux grandes catégories de tumeurs sont connues : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Le caractère de bénignité ou de malignité est affirmé par la conjonction de critères cliniques et anatomopathologiques (15). Les tumeurs se développent et se comportent différemment selon qu'elles soient cancéreuses ou non.

I.5.1 Tumeur bénigne

Une tumeur bénigne, non cancéreuse est généralement d'évolution spontanée locale, a une croissance lente, comprime les tissus alentours et ne récidive pas après exérèse totale. Elle a également tendance à avoir une forme régulière, lisse et est recouverte d'une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Dans certains cas, une ablation chirurgicale peut être nécessaire et suffisante. Dans d'autres cas, un simple suivi médical est effectué afin de surveiller l'évolution de la tumeur. On peut citer à titre d'exemple les nævi, appelés aussi «grains de beauté" qui sont formés par la prolifération de mélanocytes qui se rassemblent en amas, ceux-ci peuvent subir des mutations et devenir malins (16).

I.5.2 Tumeur maligne

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes sont cancéreuses, elles ont une croissance anarchique rapide, sont mal limitées et non encapsulées, envahissent et détruisent les tissus avoisinants. Lorsqu'elles sont superficielles, elles ont tendance à saigner et à se nécroser. Elles ont la capacité de former des métastases et peuvent récidiver(17). Il s'agit de tumeurs plus ou moins différenciées par rapport au tissu normal. Toutes les cellules cancéreuses ne donnent pas forcément des cancers menaçant l'organisme. En effet, notre système immunitaire dispose de moyens de défense capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. C'est seulement si ces défenses immunitaires sont débordées que le cancer se développe.

I.6 Diagnostic

Les examens de diagnostic du cancer ont pour objectif de confirmer la présence de la maladie chez un patient présentant des symptômes évocateurs ou un résultat positif à un test de dépistage. Différents types d'examens peuvent être pratiqués : examens cliniques, biologiques ou d'imagerie. En cas de cancer avéré, ce bilan permet de caractériser le degré d'évolution et la sévérité de la maladie. Toutes ces données sont nécessaires pour déterminer quel sera le meilleur traitement à proposer au malade.

I.6.1 L'examen clinique

L'examen clinique est une étape indispensable. Le médecin examine le patient : il mesure son pouls, sa tension, il écoute sa respiration... Un examen spécifique de la région potentiellement atteinte est aussi conduit : examen des seins, examen gynécologique, examen de la bouche ou de la gorge...

I.6.2 Les examens biologiques

Un bilan sanguin et/ou urinaire complète ce premier bilan. Il permet de mesurer des paramètres relatifs à l'état de santé général du patient, et de doser d'éventuels marqueurs tumoraux pouvant être utiles au diagnostic et/ou au suivi de certains cancers. Ces marqueurs sont généralement des molécules formées en petites quantités par des cellules normales mais qui se retrouvent produites en excès par les cellules tumorales. Une fois passés dans la circulation sanguine ou dans les urines, ces marqueurs peuvent être dosés : leur concentration est généralement dépendante du nombre de cellules cancéreuses.

Les marqueurs du cancer du testicule (augmentation de l'alpha-foeto-protéine AFP, de la bêta-HCG et du lactate déshydrogénase LDH) sont très utiles au diagnostic et au suivi des patients. Le PSA est utile dans le suivi du patient avec cancer de prostate (mais pas pour le dépistage). L'ACE peut être utile dans le suivi du cancer du côlon. Le CA125 peut être utile dans le suivi du cancer de l'ovaire. Cependant, leur usage tend à diminuer en raison de faux positifs ou faux négatifs. Ces marqueurs peuvent être produits en excès lors de certaines maladies non cancéreuses, à l'image du CA-125 (antigène tumoral 125) élevé en cas de cancer des ovaires mais aussi chez de nombreuses femmes sans cancer. Autres exemples, l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) souvent retrouvé en concentration élevée chez les patients atteints de cancers du côlon, du sein, de la thyroïde, du poumon, du rein, de l'estomac, du rectum ou encore des ovaires, n'est pas spécifique de ces cancers. De même, le PSA élevé en cas de cancer de la prostate, l'est aussi en cas de maladie prostatique non cancéreuse.

I.6.3 L'imagerie médicale

L'imagerie médicale est un ensemble de techniques permettant d'obtenir des images des parties internes du corps. Elles permettent aux médecins de vérifier la présence d'une tumeur, sa taille, sa forme, son activité métabolique et sa localisation exacte. Ces informations sont utiles pour définir les traitements à mettre en œuvre et pour évaluer si la chirurgie peut être proposée. Parmi l'imagerie médicale on a :

- a. La radiographie**
- b. L'échographie**
- c. Le scanner**
- d. L'imagerie par résonance magnétique (L'IRM)**
- e. La scintigraphie**
- f. Le PET-scan (ou « TEP » pour tomographie par émission de positrons)**
- g. Les biopsies**
- h. L'endoscopie**

I.6.4 Le bilan d'extension

Lorsqu'un cancer est diagnostiqué, il est indispensable de connaître son état d'avancement. Il est notamment crucial de savoir si la maladie s'est propagée à d'autres organes. Le bilan d'extension a pour objet de répondre à ces questions. Il est établi à partir des résultats des examens diagnostiques, parfois complétés par un ou deux examens complémentaires. Ce bilan permet à l'équipe médicale d'évaluer le stade de la maladie selon la classification TNM et ainsi de déterminer la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

I.6.5 Les tests moléculaires

Ils visent à identifier d'éventuelles anomalies génétiques dans les tumeurs des patients pour orienter la stratégie de traitement, à déterminer la possibilité pour un malade d'accéder à une thérapie ciblée, ou encore à suivre la maladie résiduelle. Le nombre de bio-marqueurs prédictifs augmente rapidement avec le développement clinique de nouvelles thérapies

ciblées. Actuellement, plus de la moitié des thérapies ciblées autorisées disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription.

En 2017, les plateformes de génétique moléculaire des cancers ont réalisé des tests déterminant l'accès à 35 thérapies ciblées chez 81 000 patients. Par exemple, on recherche systématiquement pour le cancer du sein, une amplification de HER2/neu (traitement par trastuzumab), et pour le cancer du côlon, l'absence de mutation de RAS (traitement par cetuximab) (18).



Chapitre II :

**Facteur de risque et
l'oncogenèse**

II. Les facteurs de risque

L'origine d'un cancer n'est pas univoque, de multiples causes peuvent favoriser son apparition. Parmi ces causes, on trouve des facteurs de risque extrinsèques évitables et d'autres intrinsèques non évitables.

II.1 Facteurs de risque intrinsèques

II.1.1 L'âge

Le risque d'apparition d'un cancer augmente avec l'âge, en effet même s'ils peuvent apparaître à tout âge, ils sont plus fréquents à partir de la soixantaine. On peut prendre l'exemple du cancer du sein, peu fréquent chez les jeunes femmes, ce cancer se développe le plus souvent autour de 60 ans. C'est la raison pour laquelle les femmes, à partir de 50 ans, sont invitées à se faire dépister tous les deux ans, en réalisant une mammographie.

II.1.2 Le sexe

Les hommes sont plus à risque de développer un cancer au cours de leur vie par rapport aux femmes. En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancers en France chez les hommes a été estimé à 214 000 contre 186 000 chez les femmes.

II.1.3 La prédisposition génétique

5 à 10% des cancers sont d'origine génétique, ils sont dus à une altération génétique présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme et qui peut se transmettre à la descendance. On parle alors de forme héréditaire ou de prédisposition génétique à un cancer, définie comme l'augmentation du risque de survenue d'un cancer par rapport à la population générale. Les deux prédispositions génétiques les plus fréquentes sont le syndrome seins-ovaires et le syndrome de Lynch.

II.2 Facteurs de risque extrinsèques

II.2.1 Facteurs de risque liés au mode de vie

II.2.1.1 Le tabagisme

Le tabagisme est la principale cause de cancer dans le monde. Il est responsable de 73 000 décès dont 45 000 par cancer, chaque année en France. Il multiplie par au moins 10 à 15 le 28 risque de cancer du poumon par rapport à un non-fumeur et est le premier facteur de risque du cancer de la vessie. Le tabagisme est aussi responsable de nombreux autres cancers tels que les cancers ORL, de l'œsophage, de l'estomac, etc. L'exposition à la fumée de tabac dans l'environnement (tabagisme passif) est également un cancérogène avéré.

II.2.1.2 L'alcool

Selon l'OMS, en France, l'alcool est la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac. L'augmentation du risque de cancer est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée et ce quel que soit le type d'alcool ingéré. Les cancers de la bouche, du larynx, du pharynx, de l'œsophage, le cancer colorectal, du sein et du foie sont les cancers susceptibles de se développer plus facilement chez des personnes consommant des boissons alcoolisées. Les effets de l'alcool sont majorés quand ils sont associés à ceux du tabac, leurs actions entraînant une augmentation considérable des risques de cancers des voies aérodigestives supérieures.

II.2.1.3 Les facteurs nutritionnels

Des récentes recherches ont permis de mettre en évidence des facteurs alimentaires susceptibles d'intervenir dans le développement de certains cancers. Les principaux facteurs nutritionnels pouvant augmenté le risque de cancer sont la consommation excessive de viandes rouges et de charcuteries, de sels et d'aliments salés ainsi que le surpoids et l'obésité.

II.2.2.Facteurs de risque environnementaux

II.2.2.1 L'environnement

Les facteurs environnementaux sont :

- les agents physiques (rayonnements, ondes, etc.) ;
- les agents chimiques (métaux et leurs formes chimiques, composés organométalliques et organiques, nanomatériaux, résidus de médicaments, pesticides);
- les agents biologiques (toxines, virus).

Ces agents sont présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou l'alimentation, dont l'exposition est subie. Ils peuvent être générés par la nature elle-même, la société ou encore le climat.

Cas des radiations ionisantes : l'exposition peut être professionnelle, accidentelle (Tchernobyl), militaire (bombes), diagnostique (imagerie), ou encore thérapeutique (radiothérapie).

Cas de la téléphonie mobile et téléphones sans fil et cancers : pas de lien établi car de nombreuses études ont été publiées, mais leurs résultats sont pour l'instant débattus et contradictoires (19).

II.2.2.2 Les expositions professionnelles

Les expositions professionnelles ont un rôle essentiel dans le développement des cancers. On peut citer par exemple l'amiante, responsable de mésothéliomes pleuraux, le chlorure de vinyle entraînant des angiosarcomes du foie, les poussières de bois pouvant entraîner des adénocarcinomes des sinus de la face. D'autres substances chimiques telles que l'arsenic, les amines aromatiques, le benzol et ses dérivés, les substances organiques divers (extraits de goudron, insecticides, agents alcoylants...) sont aussi carcinogènes.

II.2.2.3 Les agents infectieux

Certains agents infectieux (virus, bactéries, parasites) peuvent entraîner ou favoriser la survenue d'un cancer. Ils seraient responsables de 16% des cancers dans le monde. Les principaux agents en cause sont les papillomavirus humains (HPV), les virus des hépatites B et C (VHB-VHC), la bactérie *Helico-bacterpylori*, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus d'Epstein Barr (EBV)(20).

II.2 L'oncogénèse

II.2.1 Définition

L'oncogénèse est un phénomène multi étape résultant de l'accumulation dans une seule cellule d'événements génétiques et épigénétiques. Ces événements portent sur des proto-oncogènes qui subissent des gains de fonction et sur des gènes suppresseurs de tumeur avec perte de fonction. Les mécanismes cellulaires (comme l'apoptose) qui protègent les tissus contre la transformation d'une cellule maligne limite pour chaque tissu les combinaisons d'altérations géniques efficaces.

La probabilité d'apparition d'événements génétiques oncogènes dans la plupart des tumeurs est fortement augmentée par des facteurs comportementaux ou environnementaux. Dans le cas des cancérogènes chimiques, la détermination d'une relation dose-effet doit prendre en compte leur effet sur la prolifération cellulaire. L'existence d'un seuil est communément admise dans le cas des cancérogènes non génotoxiques. (21)

II.2.2 Les gènes impliqués dans l'oncogénèse

On distingue 2 grands groupes de gènes : les oncogènes, et les gènes suppresseurs de tumeurs.

- Un oncogène est un gène altéré, dont le produit (protéine) est impliqué dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale.

L'équivalent cellulaire normal de ce gène est appelé proto-oncogène. L'oncogène peut être altéré de différentes façons (mutations, amplification...) et cette altération aboutit à un gain de fonction. Il suffit qu'un seul des 2 allèles soit altéré pour observer l'effet oncogénique. Exemples d'oncogènes: gène RET (récepteur à activité tyrosine kinase) muté, Her2, Bcr-Abl, N-Myc, les oncogènes viraux : E6 et E7 de l'HPV, HBx de l'HBV...

- Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale. L'altération du gène suppresseur de tumeur aboutit à une perte de fonction de la protéine correspondante, les 2 allèles du gène devant être altérés pour observer l'effet oncogénique.

Ces gènes suppresseurs de tumeurs constituent, lorsqu'ils sont actifs, de véritables "verrous" protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule (22).

II.2.3 La génétique et l'oncogénèse

La biologie et la génétique moléculaires ont conduit à l'identification de nombreux gènes cibles des événements génétiques contribuant à l'oncogénèse, classées :

- soit comme proto-oncogènes, qui sont convertis en oncogènes actifs par un événement génétique qui entraîne un gain de fonction portant sur un seul allèle,
- soit comme anti-oncogènes, objets d'événements génétiques qui entraînent une perte de fonction affectant donc les deux allèles.

Ces gènes suppresseurs, dont les mutations germinales rendent compte de la transmission de la prédisposition des parents à leurs descendants, appartiennent selon une terminologie proposée par Kinzler et Vogelstein (23, 24), à la classe des gènes gardiens (gatekeepers), qui interviennent directement dans la régulation de la prolifération. D'autres gènes de prédisposition ne sont pas directement suppresseurs de l'oncogénèse, mais codent des facteurs impliqués dans la réparation de lésions de l'ADN. Kinzler et Vogelstein (23) les désignent comme soignant (caretakers). L'inactivation des deux allèles de ces gènes est nécessaire pour engager le processus d'oncogénèse, comme pour les gatekeepers.

II.2.3.1 Les événements épigénétiques et l'oncogénèse

L'événement épigénétique le mieux caractérisé est la modulation de la méthylation des dinucléotides CpG. L'exposition de cellules diploïdes normales à des cancérogènes chimiques divers entraîne une diminution de la teneur en 5-méthyl-dC de l'ADN (25), et grâce à l'identification des séquences CpG méthylées ou non, l'accent est mis aujourd'hui sur la contribution à l'oncogénèse de l'hyperméthylation. Dans les cancers colorectaux, on observe une hyperméthylation locale de certaines séquences CpG, accompagnée d'une hypométhylation globale (26). L'importance de l'hyperméthylation de novod'îlots CpG dans les domaines régulateurs de l'expression des gènes est bien démontrée (27).

La méthylation serait responsable de la perte d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs dans une fraction importante des rétinoblastomes (gène Rb), des tumeurs à cellule rénales (gène VHL) et des mélanomes (gène p16INK4a) (28). La méthylation des îlots CpG a donc été proposée comme mécanisme d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur, s'ajoutant aux mécanismes classiquement connus. Elle entraîne l'extinction simultanée des deux allèles.

Selon le modèle Knudson d'inactivation des gènes suppresseurs la perte totale d'activité du gène requiert deux événements génétiques portant sur l'un et l'autre allèle.

II.2.3.2 Nature et ordre de succession des événements oncogènes

Tout événement génétique affectant un gène proto-oncogène dans une cellule normale ne constitue pas nécessairement le point de départ du processus oncogène. Par exemple la mort cellulaire programmée, apoptose, survient quand il y'a activation de l'oncogène Myc (29). L'expression d'une forme mutée d'une protéine cellulaire peut entraîner une réponse immunitaire par les mécanismes de surveillance immunitaire anti-tumorale.

La position de la cellule cible par rapport à son programme de différenciation conditionne également le succès ou l'échec de la mise en route du processus tumoral (les meilleures cibles sont des cellules souches). Par ailleurs, l'environnement de la cellule siège

d'un événement oncogène (contact avec la matrice extracellulaire ou avec des cellules voisines, la disponibilité de facteurs de croissance ...)Influe sur le devenir de cette cellule. Les échanges d'informations intercellulaires peuvent aussi influencer la transformation cellulaire (30).

II.2.3.3 Instabilité génétique et progression tumorale

Selon Loeb L A, 2016au cours de la progression tumorale s'installe une instabilité génétique qui augmente radicalement le taux de mutation. La découverte des gènes de réparation des mésappariements comme gène de prédisposition aux cancers colorectaux familiaux non associés à la polypose montre bien qu'une instabilité génétique précoce, constitue un événement déterminant du déroulement de l'oncogénèse.

Le fait que la même voie de signalisation soit l'objet d'événements génétiques dont la cible et le mécanisme dépendent de la nature de l'instabilité génétique, est en faveur d'un rôle causal dans l'oncogénèse de l'altération de cette voie de signalisation et des instabilités génétiques la provoquant (31).

II.2.3.4 Prolifération cellulaire et oncogénèse

Le rôle de la prolifération cellulaire dans l'oncogénèse a été bien mis en lumière par Cohen et Ellwein (32, 33) et par Ames et ses collaborateurs (34,35).En faite, la division cellulaire augmente la probabilité qu'une lésion dans l'ADN conduise à une mutation ponctuelle, une délétion ou une translocation. Ainsi la stimulation de la prolifération cellulaire que peut provoquer un agent de l'environnement est un facteur important dans l'effet mutagène.

En outre, la mort cellulaire peut favoriser l'expansion clonale d'une cellule déjà engagée sur la voie de l'oncogénèse. Une exposition chronique à des doses cytotoxiques d'un produit non génotoxique peut augmenter le risque de développement d'une tumeur, en augmentant la fréquence des événements génétiques qui ont pour origine des lésions de l'ADN.

II.2.4 Les fonctions des gènes

La distinction oncogènes / gènes suppresseurs de tumeurs devient ici un peu artificielle dans la mesure où ces gènes interviennent tous deux dans les grandes fonctions cellulaires que sont la signalisation, la prolifération, la différenciation et l'apoptose.

II.2.4.1 Progression tumorale et signalisation cellulaire

Les oncogènes peuvent être impliqués dans toutes les étapes de la signalisation cellulaire:

- Par surproduction de facteurs de croissance par la cellule tumorale ex : surproduction du facteur de croissance IGF-II (Insulin-like Growth Factor-II) par les cellules tumorales corticosur rénaliennes
- Par surproduction ou activation constitutive des récepteurs des facteurs de croissance (récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase) ex : oncogène RET; oncogène Her1 = Récepteur à l'EGF hyperactif; oncogène Her2.
- Par activation constitutive des intermédiaires de la signalisation ex : oncogènes Ras = GTPase monomérique, Src et Abl = tyrosines kinases cytoplasmiques...
- Par surproduction ou activation de facteurs de transcription: ex : oncogène v-erbA = récepteur des hormones thyroïdiennes.

L'intervention de ces oncogènes a pour effets d'activer de manière permanente les étapes de la signalisation cellulaire et de rendre la cellule insensible aux signaux extérieurs régulant cette signalisation: la cellule devient alors capable de proliférer et de survivre de manière autonome, indépendamment de son environnement. Donc la connaissance du rôle des oncogènes dans la signalisation cellulaire a permis d'imaginer de nouvelles thérapies anticancéreuses adaptées ("thérapies ciblées") (22).

II.2.4.2 Progression tumorale et cycle cellulaire

La principale cible du cycle cellulaire, altérée au cours de la progression tumorale, est le gène suppresseur de tumeur pRb. pRb devient inactif soit par altération inactivatrice de son gène (mutation, délétion...), soit par phosphorylation excessive de pRb par les complexes cycline / Cdk. Cette phosphorylation excessive peut être liée à une stimulation des complexes cycline / Cdk du fait d'une signalisation excessive ou d'une amplification des gènes de certaines cyclines: gène de la cycline D ou de la cycline E (certains cancers du sein).

L'altération du cycle cellulaire au cours de la progression tumorale peut être liée également à un défaut d'activité des inhibiteurs des complexes cyclines / Cdk. Ainsi une diminution d'expression des inhibiteurs p27, p15 et p16 est observée dans certains cancers. Par ailleurs, l'inactivation de la protéine p53 est observée dans près de 50% des cancers, et aboutit à un déficit en inhibiteur p21 (figure 4).

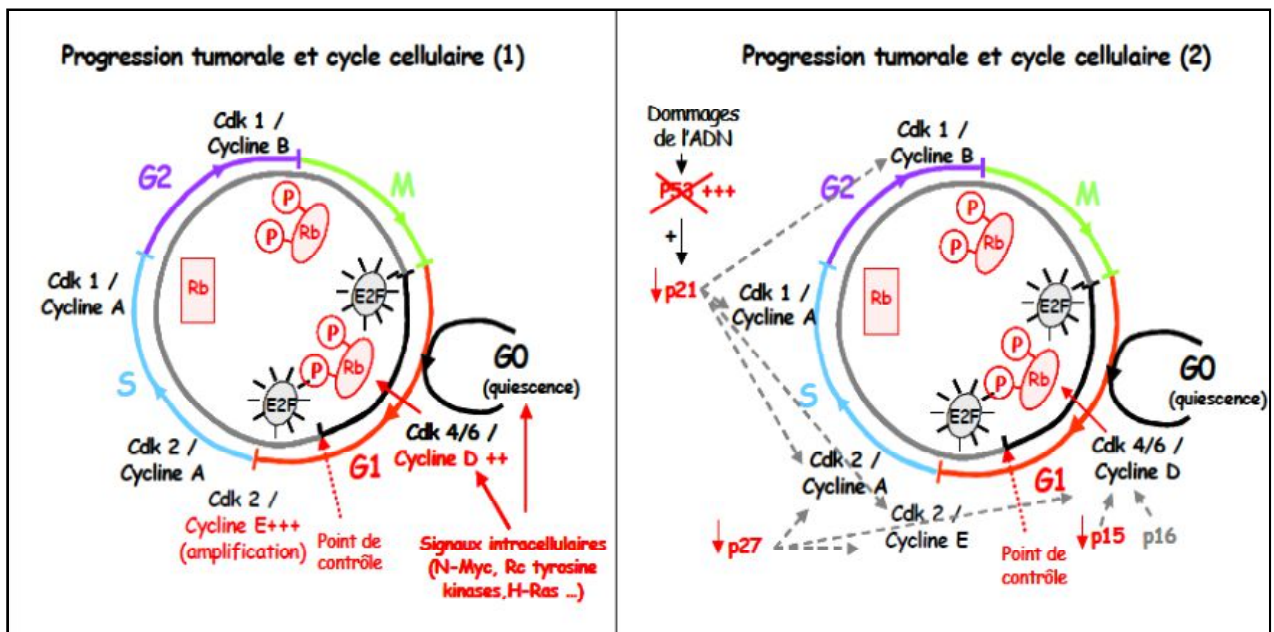


Figure 4 : Progression tumorale et cycle cellulaire (22)

L'intervention des oncogènes / gènes suppresseurs de tumeur au niveau du cycle cellulaire aboutit ainsi à un "emballement" du cycle cellulaire avec rupture des points de contrôle et prolifération incontrôlée de la cellule, indépendamment des signaux antiprolifératifs.

L'altération du cycle cellulaire dans la progression tumorale est illustrée par l'exemple des virus HPV (Human Papillomavirus) à haut risque dans la genèse du cancer du col utérin. Les protéines virales E6 et E7 ont pour effet d'inactiver les 2 verrous du cycle cellulaire que sont pRb (E7) et p53 (E6) en les orientant vers le système de dégradation des protéines qu'est le protéasome (Figure 5).

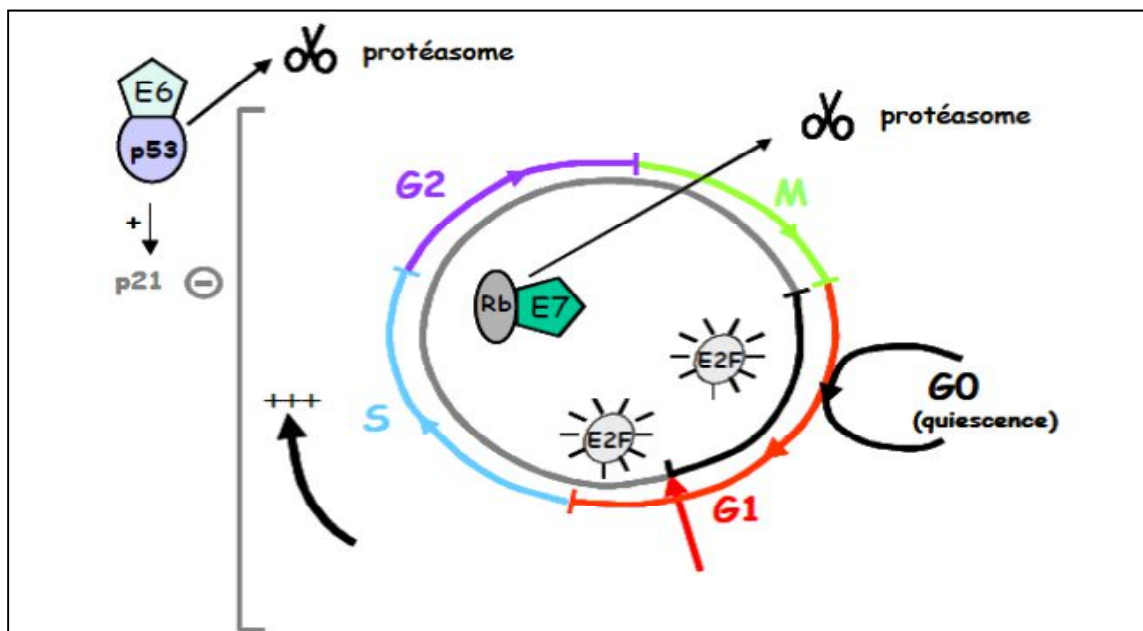


Figure 5 : L'altération du cycle cellulaire par les protéines E6 et E7 de l'HPV

II.3 Immunité antitumorale :

Le concept d'immunosurveillance a été proposé par Burnet en 1970 (36) suite à l'hypothèse de Thomas en 1959 selon laquelle l'immunité à médiation cellulaire serait le principal mécanisme impliqué dans l'élimination des tumeurs. Dans les années 2000, des études ont révélé l'ambivalence des relations entre le système immunitaire et les cancers, et alors une nouvelle théorie a été conçue, qui dit que l'immunosurveillance évolue au fil du temps et se divise en trois phases dite Elimination-Equilibre-Echappement tumoral « 3E » (Figure 6) (37,38).

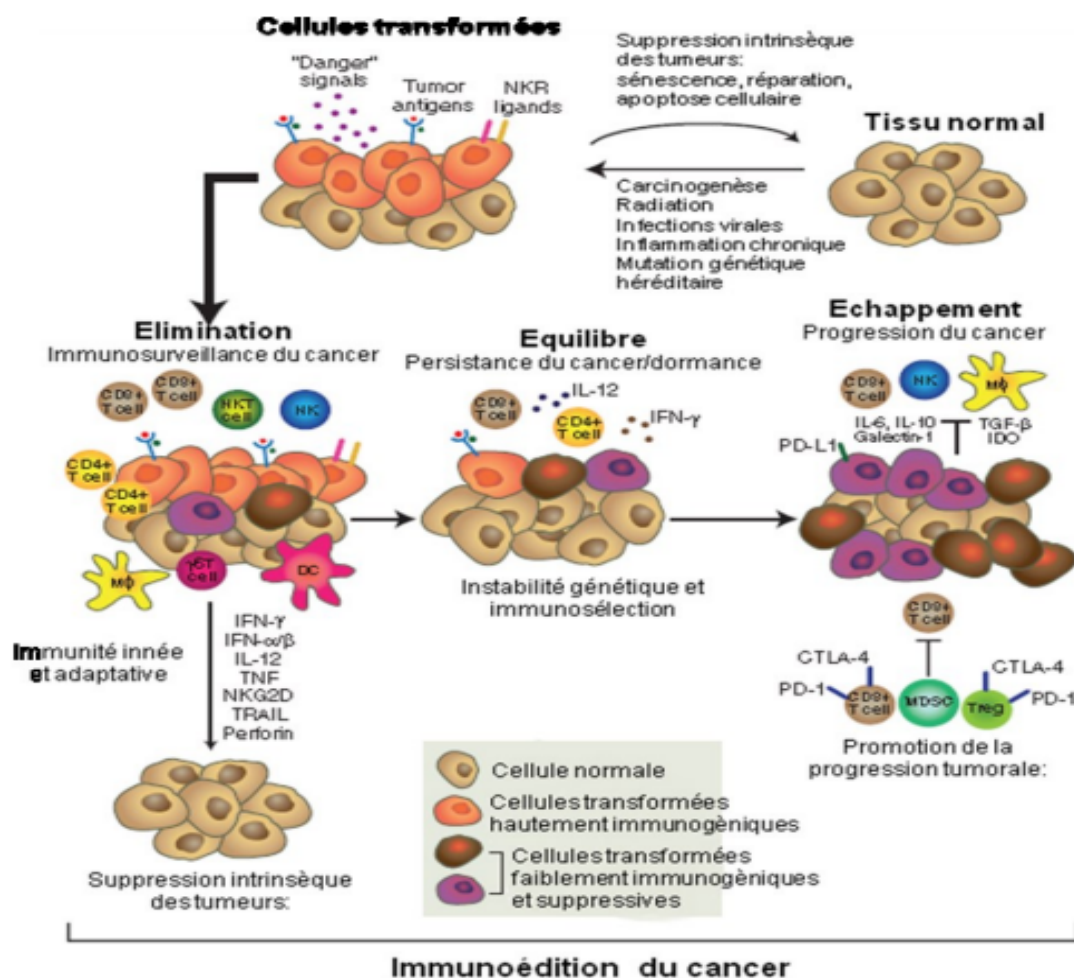


Figure 6: Les trois phases du processus d'immunoédition du cancer (38)

- **Elimination**

La première étape est l'élimination des cellules tumorales présentes dans l'organisme, les cellules immunocompétentes vont détruire ces cellules tumorales. Le développement tumoral, qui se fait aux dépens du tissu sain, met en place un contexte pro-inflammatoire par la libération de signaux de danger (appelés DAMPs pour damaged associated molecular pattern) (37). Ceci favorise le recrutement et l'activation de cellules cytotoxiques de l'immunité innée et le recrutement des cellules présentatrices d'antigène, qui activeront alors l'immunité adaptative.

- **Equilibre**

La deuxième étape est un état d'équilibre, le système immunitaire ne parvient pas à détruire toutes les cellules tumorales mais ces dernières restent sous contrôle. Pendant cette longue durée, les cellules tumorales subissent une pression importante du système immunitaire qui conduit à un phénomène de sélection des phénotypes les plus adaptés à survivre que l'on nomme « immunosélection » (ou "immunoediting"). En outre, l'inflammation associée à l'instabilité génétique des cellules tumorales semblent établir un environnement pro-tumoral(39).

- **Echappement tumoral (ou Immunosubversion)**

On parle d'échappement lorsque le système immunitaire devient inefficace et ne contrôle plus ou n'élimine plus les cellules cancéreuses. En effet, celles-ci peuvent développer des stratagèmes afin de se rendre invisibles de nos mécanismes de défense. Les principales voies d'échappement tumoral au système immunitaire sont décrites ci-dessous (40,41) :

- l'expression de molécules par les cellules tumorales favorisant l'apoptose des lymphocytes, on peut citer, à titre d'exemple, l'expression du ligand Fas (Fas-L) qui induit la mort des lymphocytes antitumoraux, ou encore le ligand du récepteur PD-1 (PD-L1) qui peut se développer à la surface des cellules cancéreuses et en se liant au récepteur PD-1 présent sur les cellules immunitaires inhibe la réponse immunitaire

- la perte d'expression d'antigènes tumoraux ou un arrêt de production du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ayant pour effet d'empêcher la cellule tumorale d'être présentée et donc reconnue par le système immunitaire comme une cellule anormale
- des modifications vasculaires du microenvironnement tumoral peuvent empêcher l'infiltration des lymphocytes T au niveau des tumeurs et donc favoriser la croissance tumorale grâce à la production de facteurs de croissance ou de molécules pro-angiogéniques (42)
- la production de molécules immunosuppressives telles que l'IL-10 ou encore PGE2 qui peuvent inhiber l'activation des cellules cytotoxiques dans l'environnement tumoral.

Lors de l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire, l'inflammation devenue chronique va favoriser la mise en place de mécanismes d'immunosuppression via l'expression, au sein du tissu, de cytokines régulatrices (43) telle que l'interleukine-6. Cette dernière module l'expression de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire par les cellules tumorales ou immunitaires infiltrantes.

Toutes ces voies d'échappement tumoral au système immunitaire ont permis de découvrir des cibles thérapeutiques potentielles sur lesquelles il est possible d'agir avec l'immunothérapie.



Chapitre III :

**Facteurs protecteurs et
traitements**

III. Facteurs protecteurs et traitements

III.1 Facteurs protecteurs

Actuellement, deux stratégies de prévention principales du cancer sont en action :

III.1.1 Prévention primaire

Certains aliments pourraient diminuer le risque de survenue de la maladie, tels que la consommation de fruits et légumes, de fibres alimentaires, de produits laitiers.

L'exercice physique joue également un rôle positif dans la prévention des cancers en permettant de prévenir le surpoids et l'obésité, en modulant la production de certaines hormones et facteurs de croissance, en stimulant le système immunitaire et en accélérant le transit intestinal (20).

III.1.2 Prévention secondaire/Dépistage

Visant à Dépister précocement d'une tumeur pré-cancéreuse qui sera plus facile à traiter et à guérir, Ainsi la prévention secondaire a obtenu des résultats solides et probants en termes de réduction de l'incidence et de la mortalité par le cancer (44).

III.2 Traitements

Comme vu précédemment, il existe de très nombreuses formes de cancer, différents traitements peuvent être instaurés suite au diagnostic de ces pathologies. Ceux-ci sont mis en place après une réunion de concertation pluridisciplinaire entre plusieurs médecins de spécialités différentes afin de définir la prise en charge la plus adaptée à chaque patient.

Les principaux traitements existants aujourd'hui sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie, ils sont utilisés seuls ou associés entre eux (45,46).

III.2.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement local le plus utilisé pour traiter le cancer, elle peut être curative, palliative ou plus rarement préventive. L'opération curative consiste à retirer entièrement la tumeur, une part des tissus avoisinants, les ganglions lymphatiques voisins et les métastases éventuelles. Si la tumeur est diagnostiquée précocement et que celle-ci est bénigne, l'exérèse de la tumeur permet la guérison. La chirurgie est surtout pratiquée pour soigner les cancers du sein, de l'estomac, du colon, du poumon, des os et pour les tumeurs des parties molles (tissus conjonctifs et de soutien, muscles, tendons, bourses séreuses). La chirurgie peut être combinée à d'autres types de traitements (radiothérapie, traitements médicamenteux) soit pour diminuer la taille de la tumeur et faciliter l'exérèse, soit pour éliminer les cellules tumorales restantes pour éviter les récives post-opératoires.

La chirurgie palliative est pratiquée lorsque la tumeur ne peut pas être retirée entièrement (localisation difficile, métastases inopérables), elle permet de ralentir la croissance de la tumeur et de diminuer ou supprimer les douleurs du patient. Quant à la chirurgie préventive celle-ci est utilisée uniquement chez des personnes porteuses de mutations génétiques avec un risque important de développer un cancer ; elle consiste à retirer un organe sain potentiellement cancéreux pour éviter l'apparition d'un cancer.

III.2.2 La radiothérapie

La radiothérapie ; comme les autres traitements anticancéreux, s'inscrit dans un projet thérapeutique, elle apparait cependant quasi incontournable puisqu'elle est programmée dans les 2/3 des schémas thérapeutiques. Les protocoles de radiothérapie sont définis principalement en fonction du type de la tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son extension et de son grade (47). Il existe différents types de radiothérapie :

- **La radiothérapie externe** : utilise plusieurs types de rayonnement :
 - Des photons : qui sont capables de pénétrer profondément dans le corps tout en épargnant la peau, utilisés pour les tumeurs profondes (exemple : cancer du côlon)
 - Des électrons : qu'il faut administrer en doses élevées jusqu'à quelques centimètres

de la surface de la peau et une petite dose au-delà, utilisé pour les traitements superficiels, par exemple les cancers de la peau.

-Des protons : l'énergie de dépôt nécessite une extrême précision, ce qui limite donc la dose non désirée. Ils sont utilisés pour les cancers pédiatriques, les cancers du crâne et certaines tumeurs de la colonne vertébrale (48).

- **La curiethérapie (brachythérapie) :** La source radioactive est implantée à l'intérieur du corps du malade, soit dans la tumeur ou dans une zone à proximité immédiate de la zone à traiter, utilisée dans les cancers de la prostate, du col de l'utérus, du sein ou de la peau.
- **Radiothérapie métabolique :** Elle repose sur l'administration par voie orale ou intraveineuse d'éléments radio-pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire, utilisée dans le cancer de la thyroïde ou les métastases osseuses (49).

III.2.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement général dont l'objectif est de réduire les récives, elle peut être systémique ou régionale. Les cancers du stade 0 et I ne sont pas concernés par la chimiothérapie. Dans le cas des cancers avancés au stade II, III et IV, la chimiothérapie est administrée après la chirurgie, elle peut être utilisée dans plusieurs situations :

-En préopératoire afin de réduire le volume d'une tumeur et faciliter l'exérèse : traitement Néoadjuvant ;

-En postopératoire, afin de compléter le geste chirurgical et éviter les récives : traitement adjuvant ;

-En association à la radiothérapie, afin d'augmenter la sensibilité de la tumeur à cette dernière : traitement chimio radio concomitant ;

-En situation de cancers disséminés ou métastatiques, ou ils sont utilisés en différentes lignées :

- Première lignée : traitement utilisable en première intention ;

- Deuxième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la première lignée de traitement ;
- Troisième lignée : traitement utilisable en cas d'échec ou d'intolérance à la deuxième lignée de traitement (50,51).

III.2.4 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement mis en place pour les cancers hormono-dépendants comme certains cancers du sein et de la prostate. Cette méthode consiste soit à bloquer la production de l'hormone nécessaire à la multiplication des cellules cancéreuses, soit à bloquer son action en utilisant des anti-hormones reconnues par les récepteurs hormonaux des cellules, soit d'agir sur les deux à la fois. L'objectif de l'hormonothérapie est de réduire la prolifération des cellules. Par exemple, le Tamoxifène est utilisé pour le cancer du sein, il se fixe sur les récepteurs des œstrogènes et inhibe ainsi l'action des œstrogènes et le développement des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie est souvent associée à la chirurgie ou à la radiothérapie.

III.2.5 Les thérapies ciblées

C'est les thérapies dirigées contre des cibles moléculaires présentes sur la cellule cancéreuse et jouent un rôle dans sa transformation et dans sa prolifération néoplasique. Les cibles moléculaires concernées peuvent être responsables de la transformation néoplasique ou des anomalies moléculaires contribuant à la progression tumorale (52).

III.2.6 L'immunothérapie

Le traitement des tumeurs par immunothérapie consiste à mobiliser nos propres défenses contre les cellules cancéreuses. L'immunothérapie est actuellement l'une des voies de recherche les plus prometteuses en oncologie. Elle consiste à stimuler par différents traitements le système immunitaire afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales. Il s'agit donc de réveiller le système immunitaire face au cancer (53,54).

L'efficacité de cette technique face à des tumeurs solides est enfin démontrée. Ces traitements ont montré des résultats pertinents dans plusieurs localisations tumorales, notamment le cancer du poumon, le mélanome et le glioblastome. Malheureusement, aujourd'hui, la majorité des patients ne répondent pas efficacement à ces traitements et la recherche doit continuer pour augmenter le nombre de personnes pouvant bénéficier des immunothérapies. Certaines pistes sont déjà prometteuses et de nombreux essais sont en cours pour allonger la liste des cancers qui peuvent être traités grâce aux immunothérapies(54).

III.2.6.1 Traitements immunothérapeutiques:

Actuellement il existe plusieurs types de traitements immunothérapeutiques. Certains visent à stimuler le système immunitaire d'une façon très générale, alors que d'autres méthodes plus ciblées visent à attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses. Les principaux types d'immunothérapies employées incluent (figure 7):

- ✓ **Les anticorps monoclonaux** : les anticorps monoclonaux sont similaires aux anticorps produits par le système immunitaire élaborés de façon à reconnaître et attaquer de manière spécifique certains composants des cellules cancéreuses.
- ✓ **Les vaccins anticancéreux** : la vaccination consiste à injecter des substances étrangères dans le corps pour activer le système immunitaire spécifique. L'idée de la vaccination anticancéreuse est de mettre au point des vaccins qui puissent être administrés une fois la maladie déclarée, lorsque la taille de la tumeur est encore suffisamment restreinte. Ce type de vaccins est actuellement testé pour combattre le mélanome et le cancer de prostate (Le sipuleucel-T (Provenge)).
- ✓ **L'immunothérapie cellulaire** : l'immunothérapie cellulaire consiste à utiliser les cellules du système immunitaire (surtout les lymphocytes) comme arme thérapeutique contre le cancer. Il peut s'agir de lymphocytes autologues (provenant du patient lui-même), qui doivent être activés au préalable, ou de lymphocytes allogéniques (provenant d'un donneur). On peut ainsi distinguer deux principales approches : le transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux et l'utilisation des cellules NK.

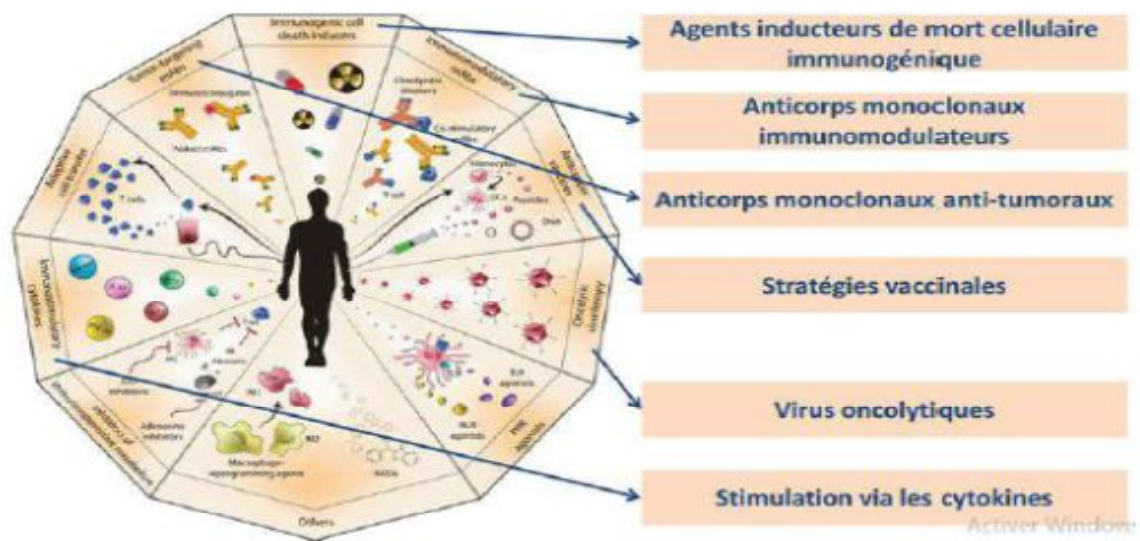


Figure 7: Les différents types d'immunothérapies (53)

III.2.6.2 Molécules employées en immunothérapie

Parmi les molécules employées, on trouve :

- Le rituxima b qui est utilisé pour traiter les lymphomes résistant à la chimiothérapie.
- Le trastuzuma b en cas de cancer du sein résistant en raison de la présence de récepteurs HER2.
- L'ipilimuma b (médicament Yervoy) et le pembrolizuma b pour traiter les mélanomes ayant entraîné des métastases (car peu sensibles à la chimiothérapie) avec des résultats positifs de l'ordre de 20 % et avec 25 % de récives en moins.
- Le nivoluma b (à base d'anticorps monoclonaux plus spécifiques que l'ipilimuma b et qui ciblent des anticorps spécifiques avec donc moins d'effets secondaires), lui aussi contre les mélanomes mais également contre les cancers avancés du rein, du poumon et les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou ;
- Le pembrolium ab contre les mélanomes métastatiques (avec 30 % de résultats positifs et 12 % d'effets secondaires sévères) (55).



Partie pratique :

Méthodologie

1. But du travail

Notre travail a pour objectif d'étudier l'épidémiologie du cancer recrutées au niveau de service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital Ahmed Medaghri de la wilaya de Saida, à fin de déterminer l'incidence des cancers en fonction de l'âge et de sexe, le type de cancer le plus fréquent et le taux de mortalité sur une période de 39 mois.

2. Population cible :

Notre étude a été menée sur 12627 patients atteints de cancer diagnostiqués au niveau de service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital de Saida. Ces patientes sont âgées entre 19 et 83ans. La présence de tumeur chez ces patientes a été prouvée par des examens biologiques et/ou cliniques (scanner, échographie, IRM) et histologiques.

3. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur l'analyse des données recueillies à partir des dossiers des malades disponibles dans les archives de service. L'étude a couvert une période de **39 mois** allant de **Janvier 2019** jusqu'à **Mars 2022**.

4. Les paramètres de l'étude :

Les données recueillies étaient :

- L'âge
- Le sexe
- Le type de la tumeur.
- La date de recrutement (hospitalisation).
- Décès

Les données ont été saisies dans une base de données conçue à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2007.



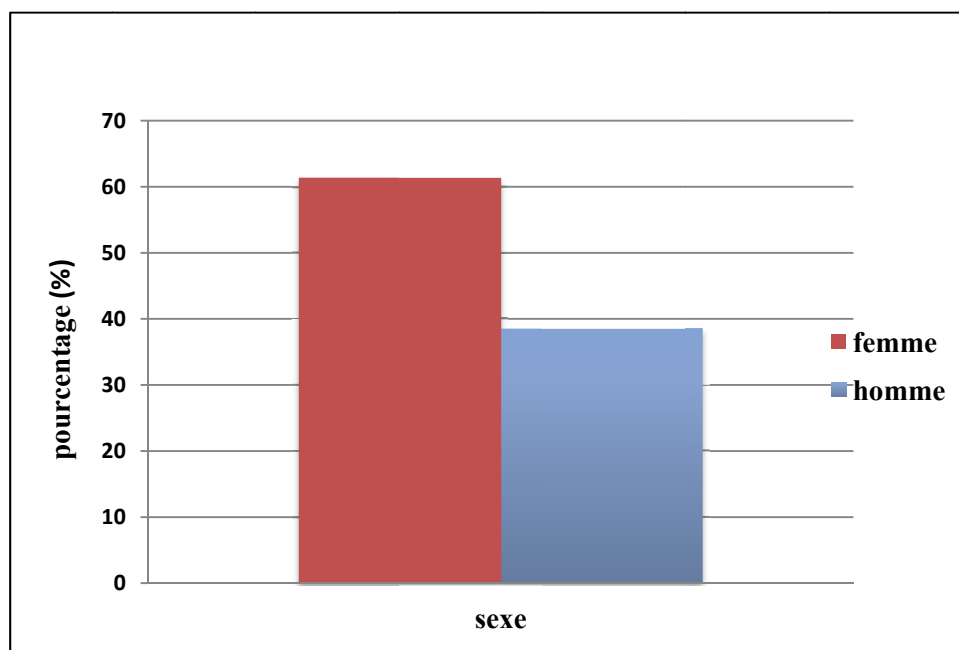
Partie pratique :
Résultats et discussion

Résultats et Discussion :

Dans ce travail où les manifestations hématologiques cliniques et les aspects thérapeutiques des cancers sont exclus, l'accent a été porté sur le profil de ces affections en fonction de l'aspect socio démographique (sexe et l'âge) ainsi que le type de cette pathologie. Nous présentons le bilan d'une étude rétrospective sur les cancers diagnostiqués à l'hôpital de Saida durant une période de 39 mois de l'année 2019 jusqu'au mois de mars 2022.

I. Analyse de l'aspect socio démographique**I.1 Distribution selon le sexe :****Tableau 2 : Distribution des patients selon le sexe**

	Nombre	Pourcentage
Femme	7751	61,39%
Homme	4876	38,61%
Total	12627	100%

**Figure 8 : Distribution des patients selon le sexe**

Tous les sexes sont concernés avec un nombre total de 12627 patients, une prédominance féminine importante a été mentionnée avec **61,39%**, soit **7751** patients femme contre 4876 patient homme soit **38,61%**, où on a remarqué une différence aussi importante dans notre étude avec un sex-ratio 1,59 (tableau 2, figure 8).

Cette prédominance féminine est expliquée par la prédominance du cancer du sein chez la femme dans la région de Saida comme c'est le cas en Algérie et le monde entier. Ces résultats confirment ce que toutes les études antérieures ont déjà rapporté.

Effectivement, une étude menée en Est et sud-est d'Algérie par Hamdi a trouvé 8175 patients masculins contre 10858 cas du sexe féminins soit une sex-ratio de 1,33 (56).

L'incidence des cancers féminine a été observée également par Globocan qui trouvait un sexe ration de 1,13 en faveur des femmes (57).

I.2. Distribution selon l'âge :

Tableau 3 : Distribution des patients selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-51	51-62	62-72	72-83	Total
Nombre	2691	3948	3341	1102	848	697	12627
Pourcentage	21,31%	31,27%	26,46%	8,72%	6,72%	5,52%	100%

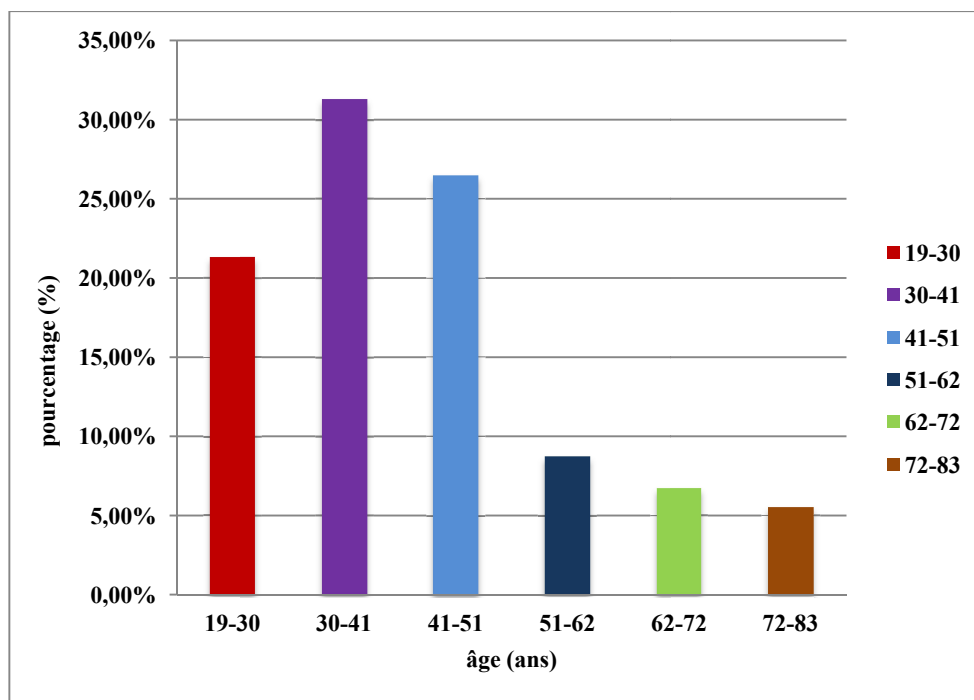


Figure 9 : Distribution des patients selon l'âge

La moyenne d'âge de la population étudiée est estimée à 51 ans, allant de 19 à 83 ans. L'étude de la distribution des patients selon l'âge des patients nous a permis d'observer deux pic de fréquence le premier pic pour la tranche d'âge 30 à 41 ans avec un pourcentage élevé de 31,27% et le deuxième pour la tranche d'âge 41 à 51 ans avec un pourcentage de 26,46%. Cependant, la catégorie d'âge avancé (72 à 83 ans) a été très faiblement remarquée avec un pourcentage de 5,52%.

Nous n'avons pas trouvé aucun cas entre l'âge de 1 à 15 ans dans notre étude ce qui est probablement lié à la spécialité du service dont il recrute essentiellement les adultes (Tableau 03, figure 09).

Ces résultats sont proches de ceux de Hammouda et al (2017) où le cancer se produit dès l'âge de 35 à 39 ans avec deux pics à 45-49 ans et 65-69 et diminue au-delà de 74 ans dans la région d'Alger (58).

II. Distribution des patients selon le type des cancers

Tableau 4 : Distribution des patients selon le type des cancers

Type de pathologie	Nombre	Pourcentage %
Cancer du sang	5927	46,94%
Cancer de sein	3141	24,88%
Cancer du poumon	582	4,61%
Cancer du colon et du rectum	497	3,94%
Cancer de la prostate	236	1,86%
Cancer du col de l'utérus	319	2,53%
Cancer de la thyroïde	227	1,79%
Autres	1698	13,45%
TOTAL	12627	100%

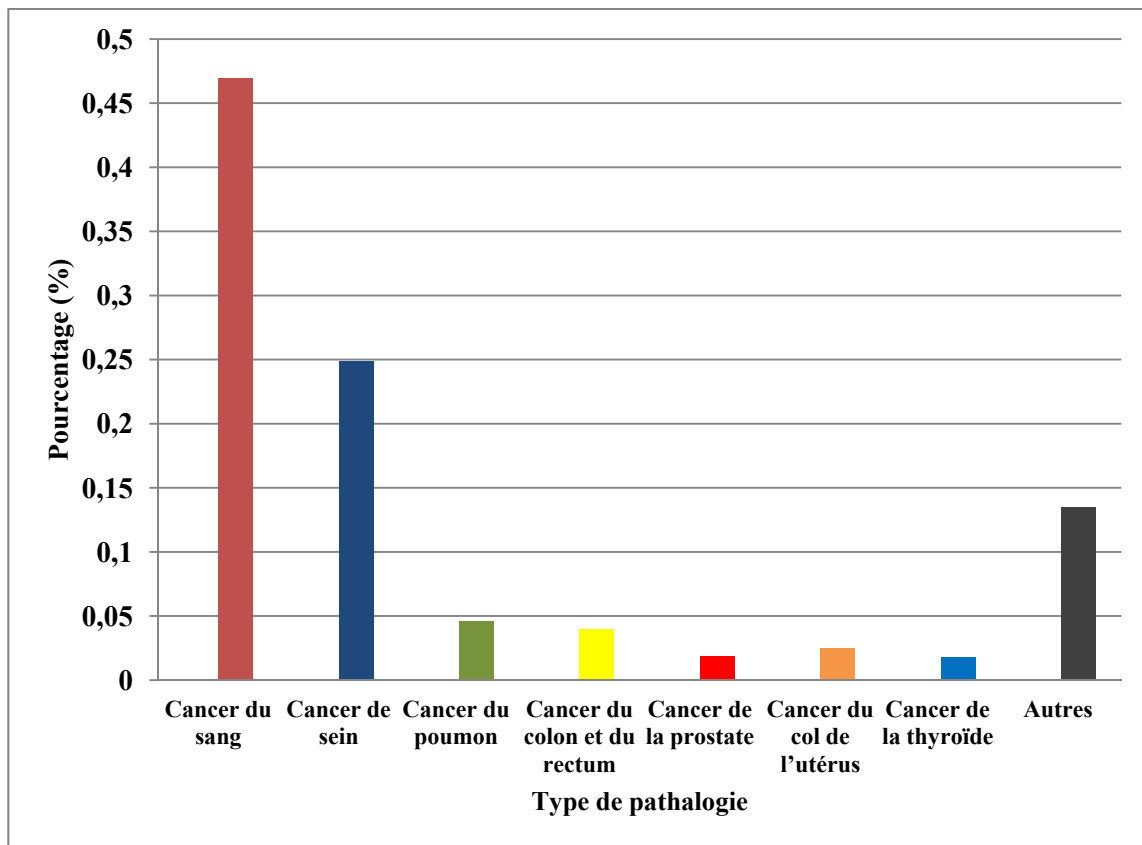


Figure 10 : Distribution des patients selon le type des cancers

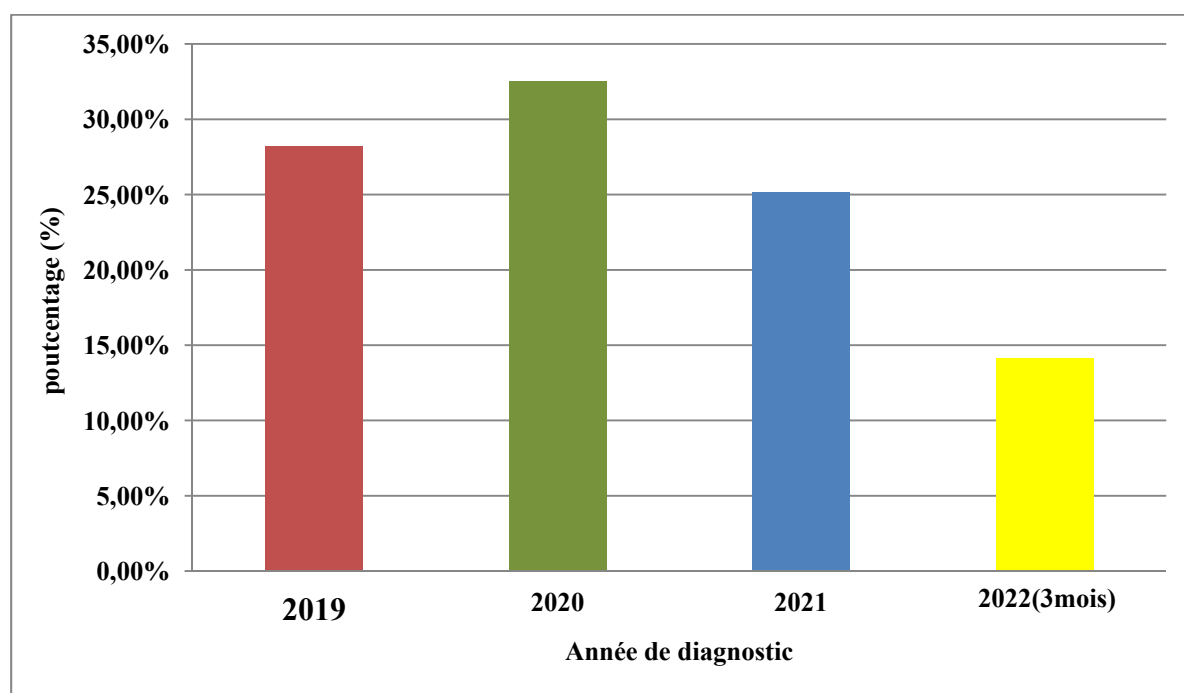
Les résultats de la figure n° 9 montrent que le cancer du sang (leucémie) occupe la première place des cancers avec un pourcentage important atteint 46,94%, suivi par le cancer du sein (24,88%) et le cancer du poumon (4,61%). Le cancer colorectal touche une portion importante de la population avec un taux de 3,94% dont il occupe la troisième position chez les deux sexes. Le cancer de la thyroïde est le moins fréquent représentant 1,79% de la totalité des cancers.

Les résultats obtenus dans notre étude sont presque identique aux résultats d'autres études effectués dans notre pays avec une légère différence de l'incidence de la leucémie(59).De même, selon Hamdi , les données épidémiologiques des cancers montrent que le cancer colorectal occupe la seconde place après celui du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme (56).

Le cancer du sang représentent un groupe de tumeurs malignes dont le taux d'incidence est plus élevée dans tous les pays du monde depuis les dernières décennies (60) dans notre étude, on note **5927** cas de cancer du sang (tableau 4). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Hamladji qui montre un doublement des cas entre 1995 et 2005, avec une incidence qui passe de 0,33 à 0,67 (61).

III. Taux de prévalence annuelle des cancers de 2019-2022**Tableau 5 : Taux de prévalence annuelle des cancers 2019-2022**

Année	2019	2020	2021	2022	Total
Nombre	3563	4110	3174	1780	12627
Pourcentage(%)	28,22	32,55	25,13	14,10	100

**Figure 11 : Taux de prévalence annuelle des cancers de 2019 à 2022**

Notre travail qui s'appuie sur un recrutement rétrospectif de presque 4 ans a inclus 12627 cas des cancers, donnant une moyenne de 500cas par an. La prévalence annuelle des cancers de 2019 à 2022 est apparue en progression irrégulière dans notre étude en passant de 4110 cas en 2020 à 3174 cas en 2021.

De même, ce profil d'évolution de la prévalence a été observé également par une étude réalisée en Algérie sur une période de 3 ans (2016-2018) en passant de 50051 cas diagnostiqué en 2016 à 53076 cas en 2018 (62).

IV. Taux de mortalité :

Tableau 6 : Taux de mortalité

	Nombre	Pourcentage %
Décédés (DCD)	73	0,58%
Non décédés (NDC)	12554	99,42%
Total	12627	100%

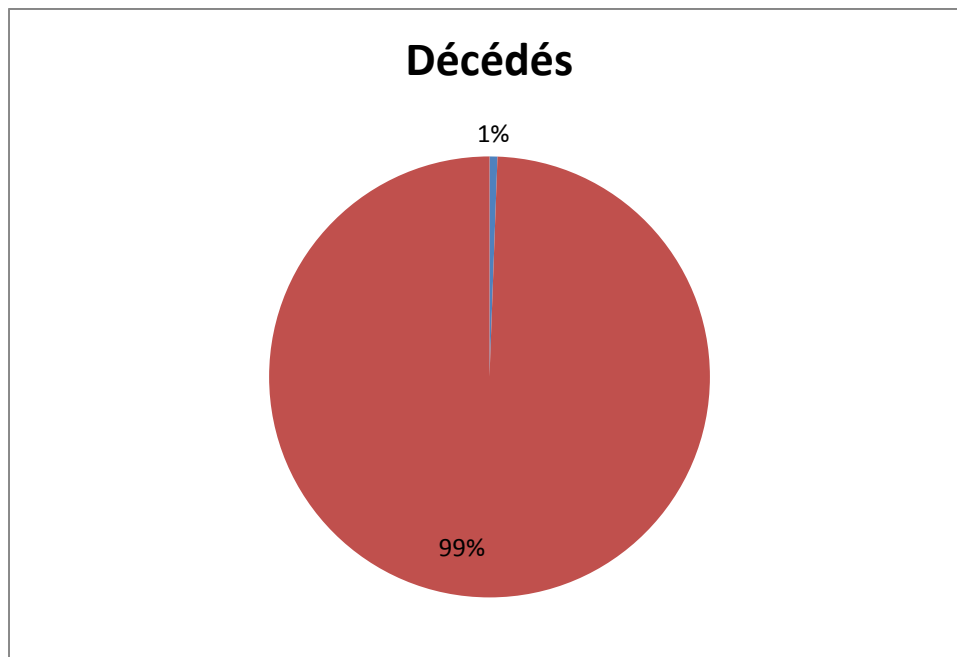


Figure 12 : Taux de mortalité

Notre étude montre un taux de mortalité de 0,58% dans la totalité du nombre de patients étudiés soit 73 cas de décès contre 12554 de cas vivants (NDC) sur un nombre total de 12627 patients (Tableau 6, figure 12). Cette faible mortalité est expliquée par la période de l'étude, nous trouvons que 39 mois est insuffisante pour avoir un nombre important de décès puisque la durée moyenne de décès des patients atteints du cancer est de cinq ans. Cette durée varie en fonction du type de tumeur, leur précocité de dépistage et diagnostic.

Selon Bouziani et al, le cancer prend une importante croissance dans notre pays, c'est un élément majeur de morbidité et de mortalité au cours des décennies, car le risque de cancérogénicité est relativement élevé dans notre pays (63).



Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'étude effectuée sur 12627 patients durant une période de 39 mois fournit des informations concernant les caractéristiques épidémiologiques du cancer dans la région de Saïda. Nos résultats ont indiqué une augmentation significative de la prévalence de ces cancers pendant ces dernières années. Le cancer a touché beaucoup plus les sujets adultes avec une prédominance féminine et un taux de mortalité moins élevé à lié probablement à la courte durée de l'étude (3 ans et 3 mois). Cette étude a montré également que le cancer du sang est le plus fréquent et occupe presque la moitié des cas des cancers étudiés.

Malheureusement, en Algérie et malgré les campagnes de sensibilisation, le dépistage du cancer reste très limité à cause de la négligence des gens ou de l'ignorance de certains. Ce qui favorise l'augmentation du nombre de ces cancers, surtout pour le cas des cancers héréditaires ou familiaux.

En perspectives, La réalisation d'une étude épidémiologique plus approfondie en étudiant d'autres facteurs de risque impliqués dans le développement du cancer tel que la prédisposition génétique, le mode de vie et autres pour une meilleure compréhension de la pathogénie. D'autres études de recherche sur des stratégies permettant un diagnostic plus précoce de ces affections sont nécessaires.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

(1). Cooper, H. S., Compton, C. C., Fielding, L. P., Burgart, L. J., Conley, B., Hamilton, S. R., ... & Willett, C. (2000). Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 124(7), 979-994.

(2). World Health Statistics 2022 : Monitoring Health for the SDGs. World Health Organization 2022.

(3). Martel C, Parsonnet J(2020).cancer de l'estomac. Dans : M Thun, MS Linet, JR Cerhan, CA Haiman, D Schottenfeld,eds. Épidémiologie et prevention du cancer.4e éd. Press universitaire d'Oxford : 593-610.

(4). Perez Alain (2015). Les révolutions de la recherche sur le cancer. Ouvrage réalisé et diffusé par la Fondation ARC dans le cadre de sa mission sociale. 127p. Disponible sur le site de la Fondation ARC (<http://www.fondation-arc.org>).

(5). Marcotte J, QUIMET R (2013). Le cancer. Lettes en main, 2ème Ed, Québec, 6-7.

(6). Eggert J(2017).bases du cancer.(2^eéd).Pittsburgh,Pennsylvanie : société des soins infirmiers en oncologie.(<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>)

(7). 39-All-cancers-fact-sheet.pdf.

(8). GLOBOCAN(2018).Données mondiales sur le cancer: (<https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>)

(9). Hanahan D, Weinberg RA (2000). The hallmarks of cancer Cell.;100(1):57-70. PubMed PMID: 10647931.

(10). Hanahan D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation.;144(5):646-74. PubMed PMID: 21376230.

(11). Mongaret C, SautouV.,Elsevier Masson (2016). Chapitre4 - Cancérogène et maladie cancéreuse. In: Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie.Paris: p. 25-29.e1. Disponible sur: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294734885000044>).

(12). Tubiana M (2008). Généralités sur la cancérogène. Comptes Rendus Biologies ;331(2):114/25. Disponible sur:

(<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1631069107001187>)

(13). Vincent Lévy, Michèle Lévy-Soussan (1996). cancérologie. (MEDLINE) .Disponible sur:(<https://www.google.com/search?client=firefox-bd&Gq=Vincent+L%C3%A9vy%2C+Mich%C3%A8le+L%C3%A9vySoussan.+canceologie.+1996.+%28MEDLINE%29>)

(14). Somogyi A, Azagury M, Arassus L(2007). cancérologie.

(15). Collège Français des Pathologistes (CoPath) 2012.Campus d'Anatomie Pathologique - Université Médicale Virtuelle Francophone.(<http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/ladenomination-des-tumeurs.html/>)

(16). poly-anatomie-pathologique.pdf [Internet]. Disponible sur:

<http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>

- (17). FMPMC-PS - Anatomie pathologique - Niveau PCEM2 [Internet]. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.4.html>
- (18).<https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-lediagnostic>.
- (19).<http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-24.html>
- (20). Peter F (2000). Etude pilote sur l'observance aux chimiothérapies orales: construction d'une échelle de mesure de l'observance et études de ses déterminants psychosociaux. (450).
- (21). R. Monier / C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie / Life Sciences 323 ,(603–610).
- (22). BOUZAHAR Née., DEFFAR Khalissa (2016).Progression tumorale et cycle cellulaire.Page 46 , Mécanismes de l'oncogénèse.
(/https://fsnv.univsetif.dz/telecharger/polycopie/Polycopie_Deffar.pdf)
- (23). Kinzler K.W (1996). Vogelstein B., Lessons from hereditary colorectal cancer, Cell 87,(159–170).
- (24). Kinzler K.W (1998). Vogelstein B., Landscaping the cancer terrain, Science 280,(1036–1037).
- (25). Wilson V.L., Smith R.A., Longoria J (1987). Chemical carcinogen–induced decreases in genomic 5-methyldeoxycytidine content of normal human bronchial epithelial cells, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84,(3298–3301).

(26). De Marzo A., Marchi V.L (1999).Yang E.S., Abnormal regulation of DNA methyl transferase expression during colorectal carcinogenesis, *Cancer Res.* 59,(3855–3860).

(27). Jones P.A., Laird P.W (1999).Cancer epigenetics comes of ages, *Nat. Genet.* 21, (163–167).

(28). Jones P.A (1996).DNA methylation errors and cancer, *Cancer Res.* 56,(2463–2467).

(29). Evan G.I., Wyllie A.H., Gilbert C.S (1992). Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein, *Cell* 69,(119–128).

(30). Yamasaki H., Krutovskikh V., Mesnil M (1999). Role of connexin (gap junction) genes in cell growth control and carcinogenesis, *C. R. Acad. Sci. Paris, Série III* 322 ,(151–159).

(31). *Revue Francophone des Laboratoires*, avril(2006), N° 381

(32). Cohen S.M., Ellwein L.B (1990).Cellproliferation in carcinogenesis, *Science* 249 ,(1007–1011).

(33). Cohen S.M., Ellwein L.B (1991). Genetic errors, cell proliferation and carcinogenesis, *Cancer Res.* 51 ,(6493–6505).

(34). Ames B.N., Gold L.S (1990). Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 ,(7772–7776).

(35). Ames B.N., Gold L.S., Willett W.C.;(1995). The causes and prevention of cancer, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92,(5256–5265).

(36). Burnet, F (1970).The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res 13, 1R27.

(37). Escamilla-Tilch, M. et al (2013). The interplay between pathogen-associated and danger-associated molecular patterns: an inflammatory code in cancer? Immunol Cell Biol 91, 601R10.

(38). Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ(2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 25;331(6024)(1565-70). PubMed PMID: 21436444.

(39). Vesely, M. D. & Schreiber, R. D (2014). Cancer Immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. Ann N Y AcadSci 1284, 1R5

(40). Ségala G (2012). Cancer : les mécanismes biologiques, (21).

(41). Tartour E, Bellet D, Lemoine F, Teisserenc HM, Pagès F(2012). Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale, (10).

(42). Immunologie- Cancer et système immunitaire – PDF (2004). Disponible sur:
<https://docplayer.fr/47127736-Immunologie-cancer-et-systeme-immunitaire.html>

(43). Kanterman, J., Sade-Feldman, M. & Baniyash, M (2012).New insights into chronic inflammation-induced immunosuppression. Semin. Cancer Biol. 22, 307R18

(44). Prévention - Institut de Cancérologie de Lorraine. disponible sur : (<https://www.icl-lorraine.fr/index.php/prevenir208.html>).

(45). Traitement cancer - Les différents traitements du cancer | Roche. Disponible sur: (<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitementscancer.html>).

(46). Traitements-cancers (2011). Disponible sur: https://www.liguecancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf

(47). Antoni D, Bockel S, Deutsch E, Mornex F (2016). Radiothérapie et thérapies ciblées/immunothérapie. *Cancer/Radiothérapie*;20(6):434/41. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1278321816303602>

(48). Innovations en radiothérapie : 2018 .Elsevier Enhanced Reader. Disponible sur: (<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0007455118304065?token=B11B1C041EABEDCEC200D3F500D7A5313E09E7E62CCF2752220657D181CB4D7E411E6EB01F1DC0094BC4D77BD95970D>)

(49). Hennequin C, Mazon J-J (2013). Radiobiologie de la curiethérapie. *Cancer Radiother*;17(2):81• 4. Disponible sur: (<https://www.lissa.fr/fr/rep/articles/23562380>).

(50). Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J (2014). La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques* ;53(540):16/24. Disponible sur: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370014003243>).

(51). Hallouët P, Eggers J, Malaquin-pavan E (2015). 87 - Chimiothérapie. éditeurs. Fiches de soins infirmiers (5ème édition). Paris: Elsevier Masson.p (652/8). Disponible sur: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743344500952>).

(52). Faure S (2015). Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités Pharmaceutiques ; 54(546):57/61. Disponible sur: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370015001093>).

(53). Waldmann TA (2003). Immunotherapy: past, present and future. Nat Med Mar;9(3):269- 77.

(54). Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. (2015). Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. Cancer Cell. Dec 14;28(6):690-714. doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012.

(55). Randazzo M, Terness P, Opelz G, Kleist C(2012). Active specific immunotherapy of human cancers with the heat shock protein Gp96-revisited. Int J Cancer;130: 2219-31.

(56). Hamdi Cherif M., Kara L., Atoui S., Boudefar F, et groupe de chercheurs associés (2014-2017). Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est Algérien. Algerian journal of health sciences.vol. 2 supplément 1 (2020) S13-S30.

(57). Globocan, 2020. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. (<https://www.iarc.fr>)

(58). Hammouda Doudja ; Boutekdjir et Leila(2017). Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux.

(59). Bachir Bouiadjra S., Moules sehouli S., Sebaa A., Snouci A., Benali M., Zouaoui Z (2009). Apport de la cytogénétique moléculaire à l'étude des hémopathies malignes chez des patients hospitalisés à l'hôpital de Sidi-Bel-Abbès (Algérie): *J. Afr. Cancer* ;1:188-192.

(60). Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin (2001), Globocan (2000): Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, LARCPress, Lyon; 94:153–156.

(61). Hamladji M, et al. (2009). Approches épidémiologiques d'hémopathies malignes, Revue Algérienne d'hématologie, sous l'égide de la société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine.

(62). BURDEN OF CANCER(2020). Cancer Country Profile. Algeria

(<https://www.who.int/publications/m/item/cancer-dza-202>).

(63). Bouziani M ,Aouffen N , La recherche en cancérologie dans le contexte national Algerian journal of health sciences.vol. 2 supplément 2 (2020) S51-S60.