A high-angle, blurred photograph of a crowd of people walking on a light-colored pavement. The motion blur gives a sense of a busy, fast-paced environment. The people are dressed in casual to business-casual attire.

«La maladie du cancer: Hier, aujourd'hui, demain»

Serge HAAN, Prof. Dr. rer. nat.

„Molecular Disease Mechanisms group“

LSRU | LIFE SCIENCES
RESEARCH UNIT

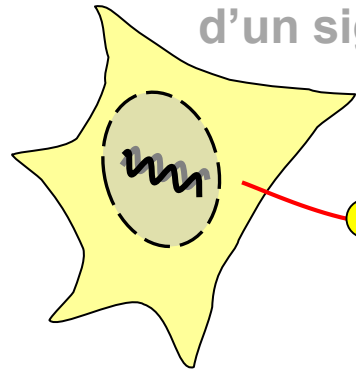
The logo of the University of Luxembourg, featuring a stylized 'uni.lu' in red and blue.

UNIVERSITÉ DU
LUXEMBOURG

C'EST UNE QUESTION DE COMMUNICATION

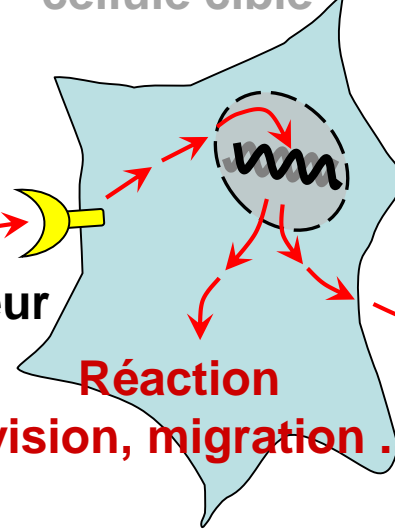
cellule productrice
d'un signal

cellule cible



messenger

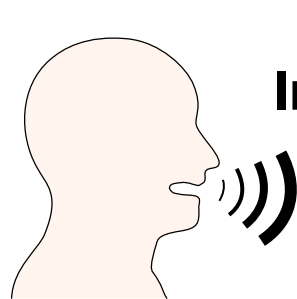
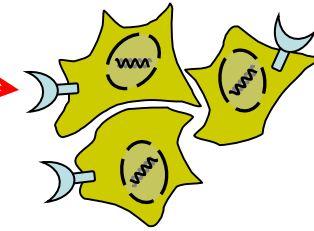
récepteur



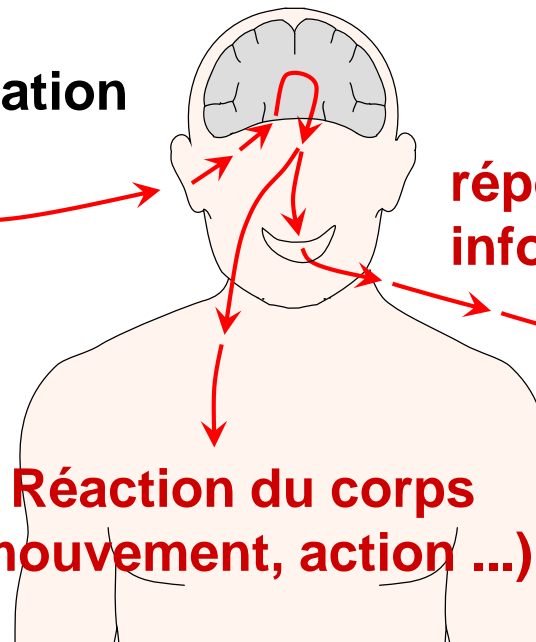
production et
libération
de messagers

communication
avec d'autres
cellules

Réaction
(division, migration ...)



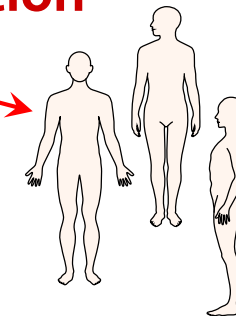
Information



réponse
information

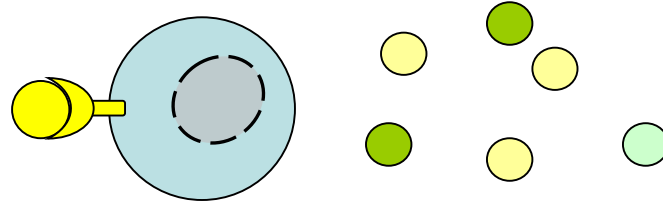
communication

Réaction du corps
(mouvement, action ...)



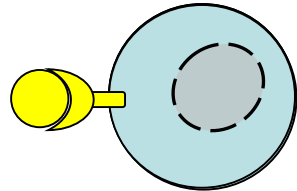
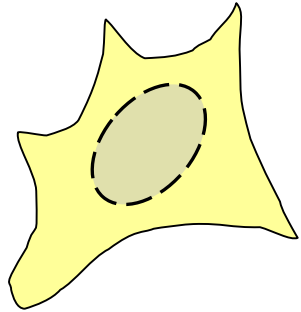
LES REACTIONS DE LA CELLULE

cellule cible

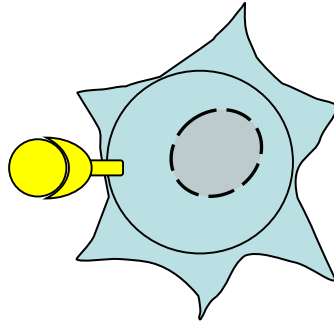


production
de messagers

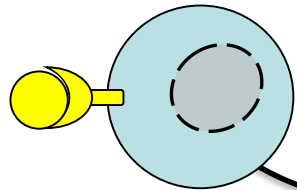
cellule productrice
d'un signal



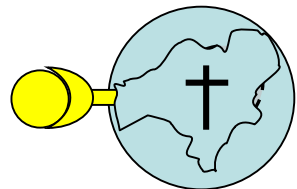
division
(proliferation)



spécialisation
(différenciation)



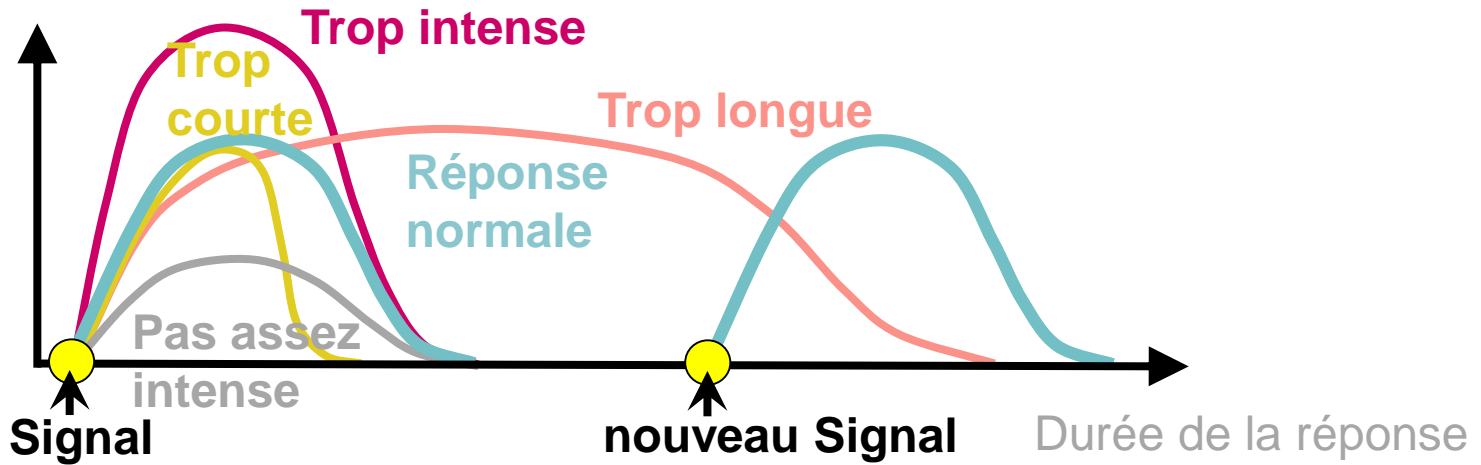
migration



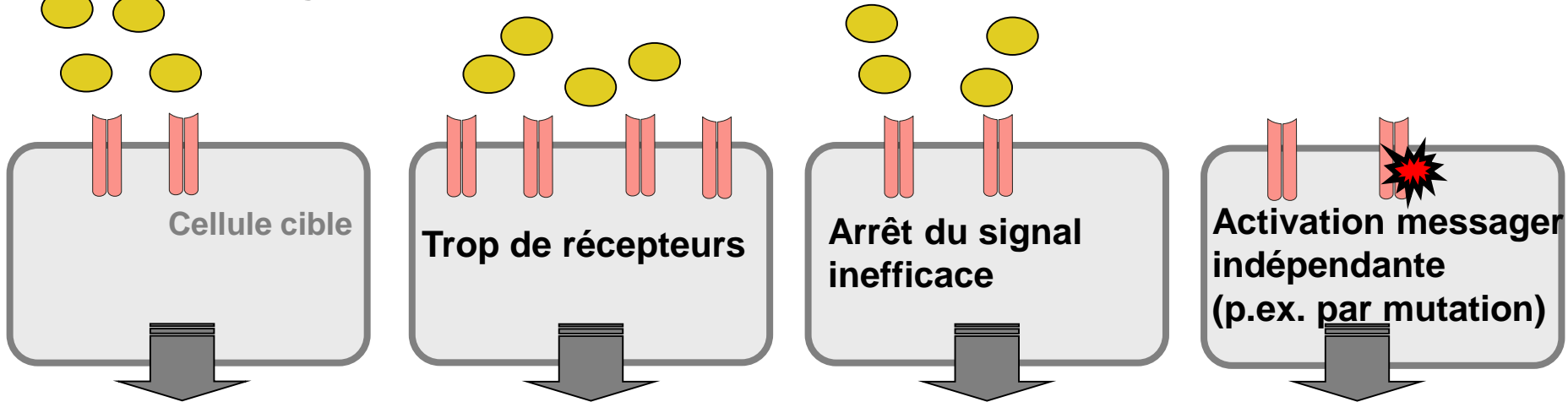
mort (apoptose)

LA RÉPONSE D'UNE CELLULE DOIT ÊTRE BIEN DOSÉE

Intensité de la réponse



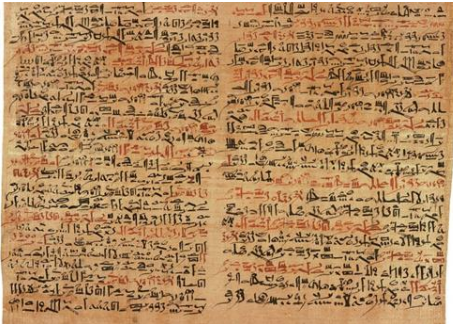
production excessive de messagers



Réaction trop intense de la cellule cible → Risque de maladie

Apperçu historique du cancer

Papyrus Edwin Smith (~3000-1600 BC)

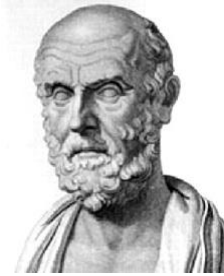


document égyptien traitant la chirurgie
→ 8 cas de tumeurs ou ulcères de la poitrine
enlevés par cautérisation
Il est mentionné qu'il n'y a pas de traitement

S

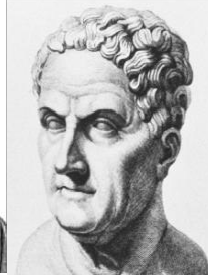
Apperçu historique du cancer

Hippocrates
(~400 BC)



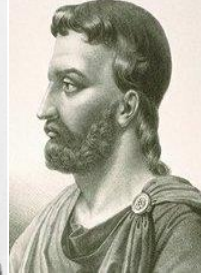
carcinus
et
carcinoma

Galen
(~200 BC)



oncos

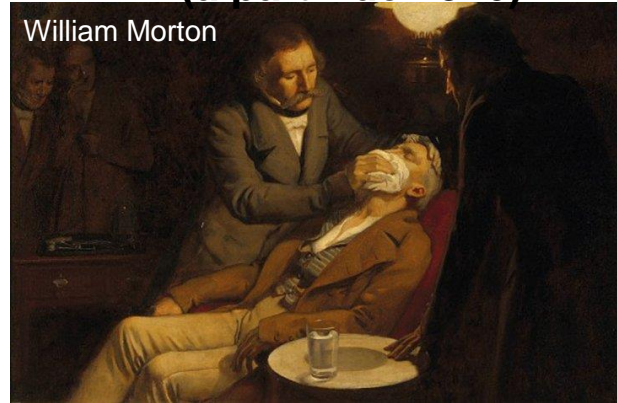
Celsus
(~50 BC)



cancer

Apperçu historique du cancer

L' anesthésie et le «centenaire de la chirurgie» (à partir de 1846)

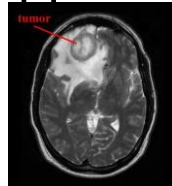
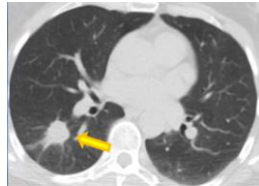


1880- opérations visant la tumeur et les ganglions adjacents (Bilroth/Handley/Halsted)

19^e siècle: microscopie → pathologie cellulaire

Mais: « chirurgie explorative »

à partir des 1970s: développement de l'imagerie médicale



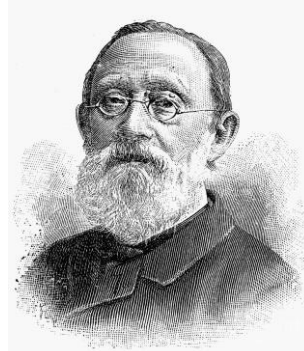
(ultrason, tomographie (CT, PET),
résonance magnétique (IRM))

→ Guidage des seringues à biopsie, chirurgie endoscopique

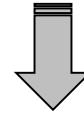
Aujourd'hui: destruction moins invasive par cryochirurgie, lasers, ablation par radiofréquence

Apperçu historique du cancer

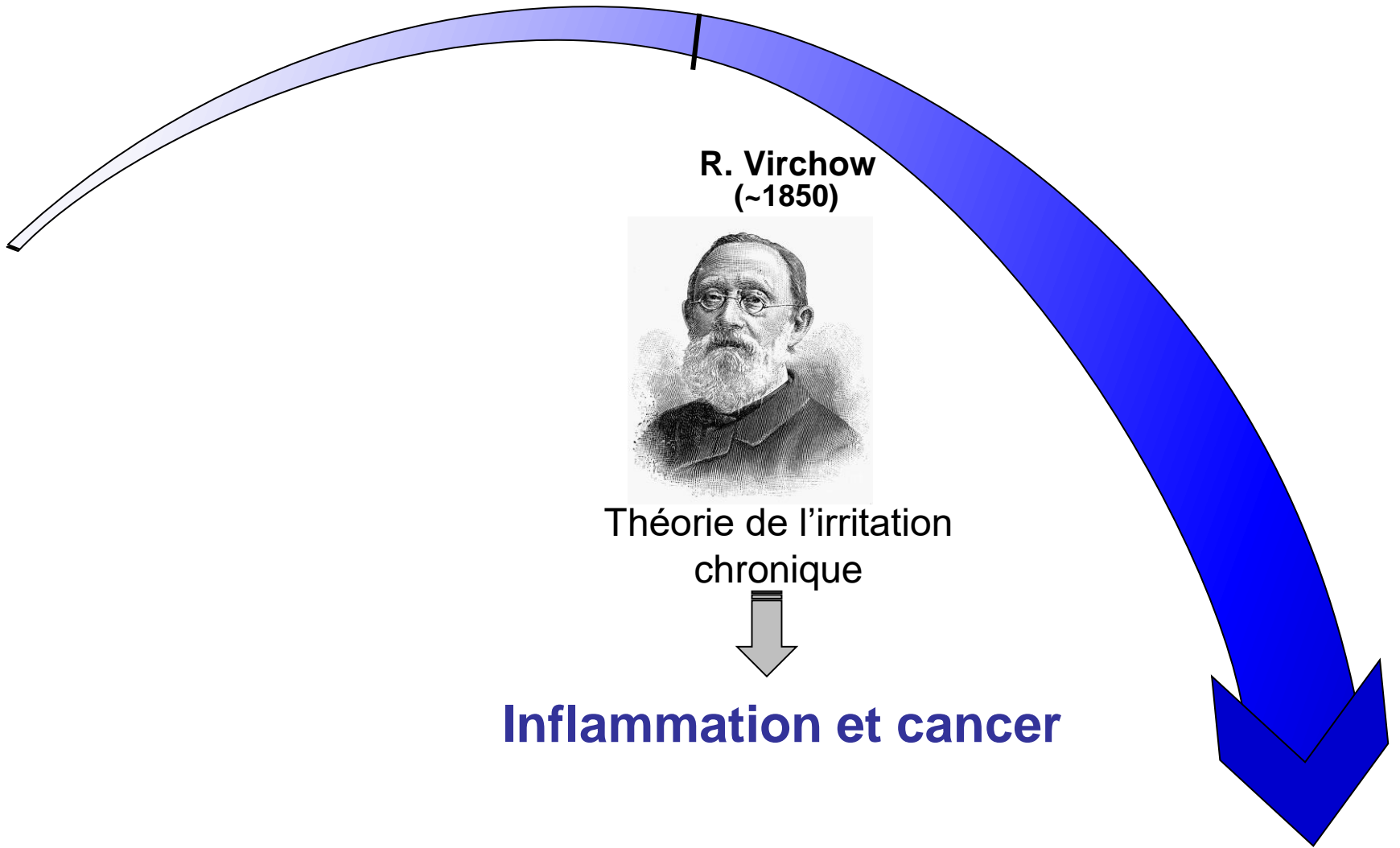
R. Virchow
(~1850)



Théorie de l'irritation
chronique



Inflammation et cancer



L'INFLAMMATION ET LE CANCER

L'inflammation comme une force motrice pour le développement de cancers?

Inflammation: Réponse du corps à des infections et des lésions

- **Élimination des pathogènes** p.ex. production de molécules très agressives
- **Réparation du tissu endommagé** p.ex. production de messagers qui favorisent la croissance et la divisions des cellules

Inflammations chroniques pouvant favoriser le développement d'un cancer:

- cancer du foie → hépatite
- cancer du colon → colite
- cancer de l'estomac → ulcères dus à un infection à la bactérie helicobacter pylori

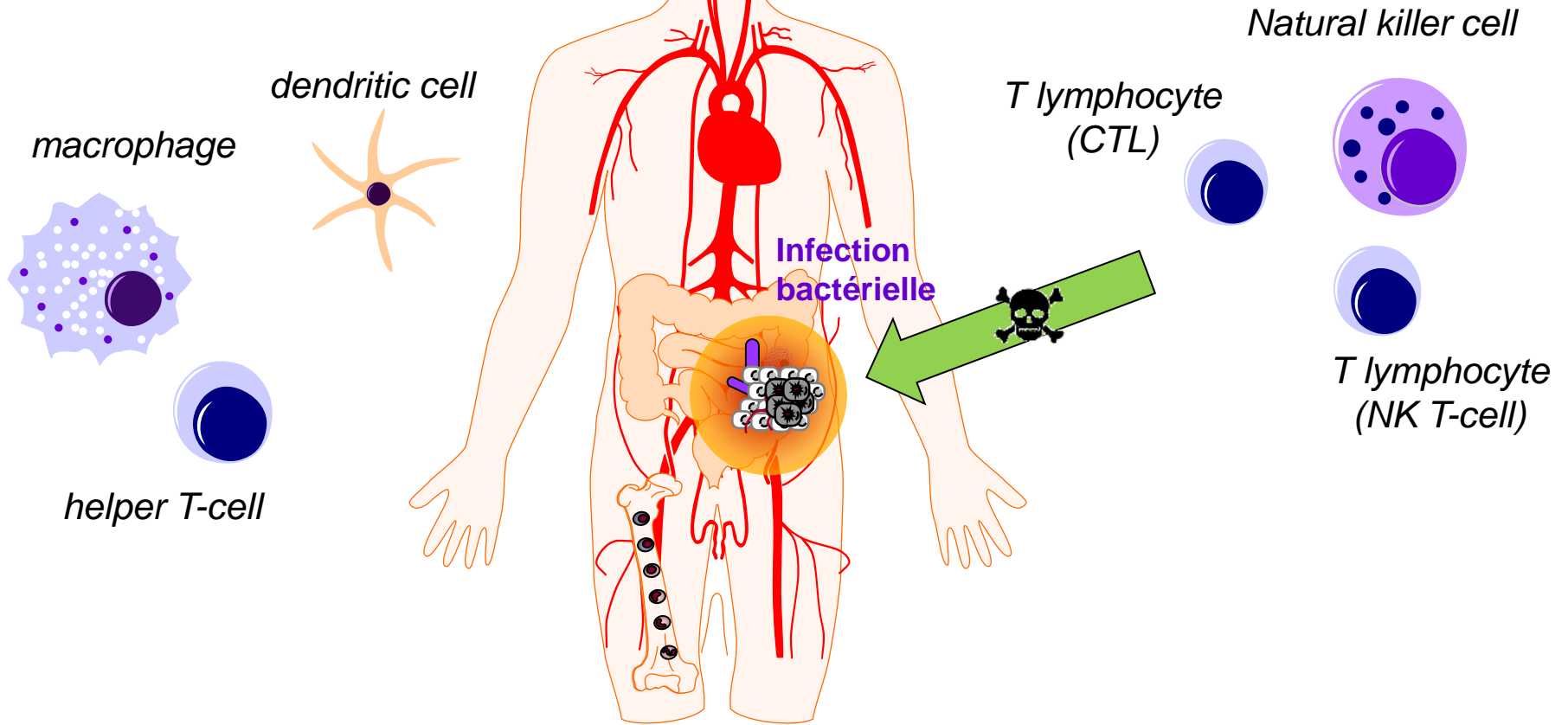
MAIS: le système immunitaire peut aussi éliminer des cellules cancéreuses !

«Des cancers se présenteraient avec une fréquence incroyable si le système immunitaire ne préviendrait pas le développement continu de cellules cancéreuses. »

Paul Ehrlich (1909)

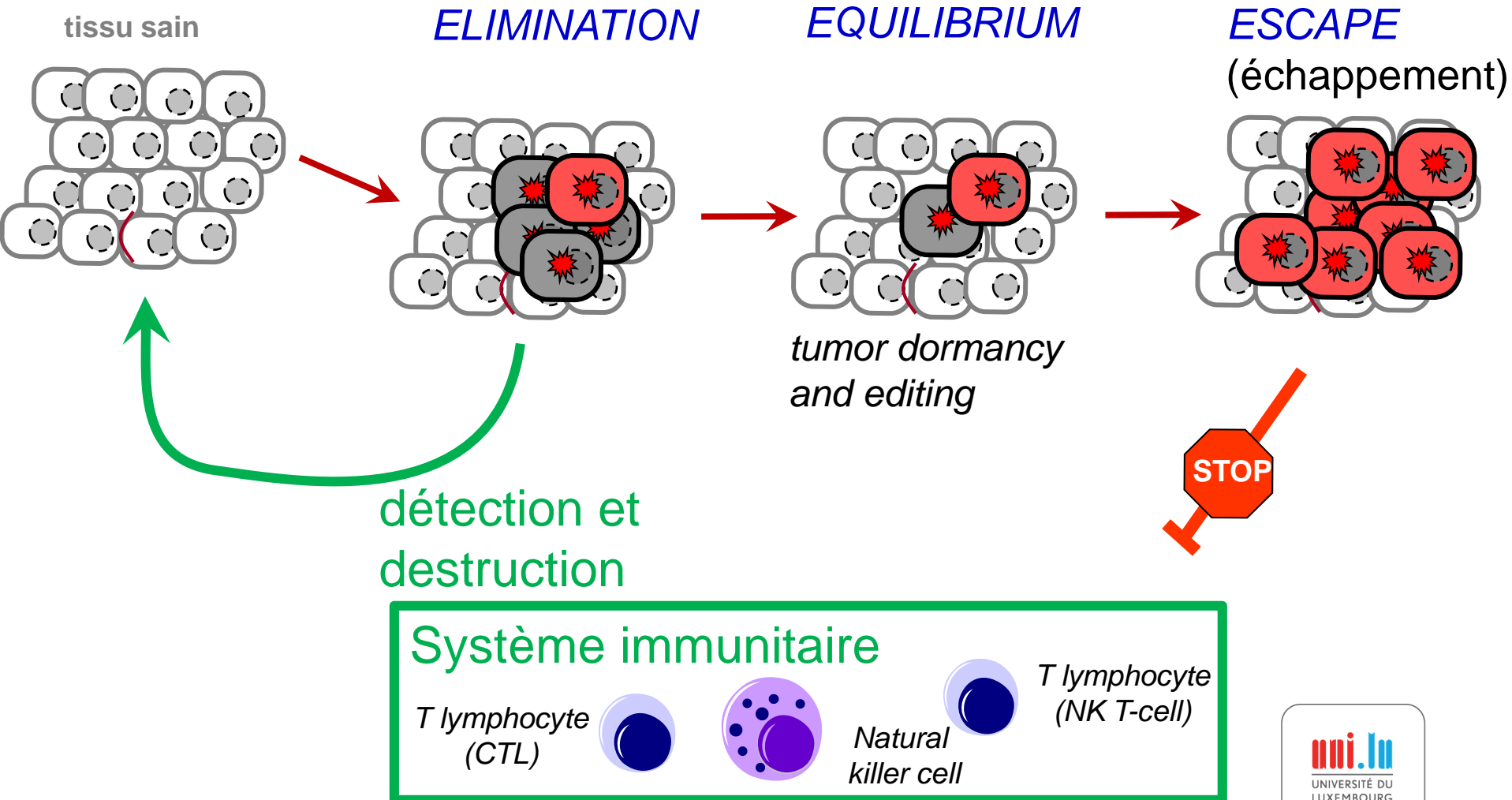


L'INFLAMMATION ET LE CANCER

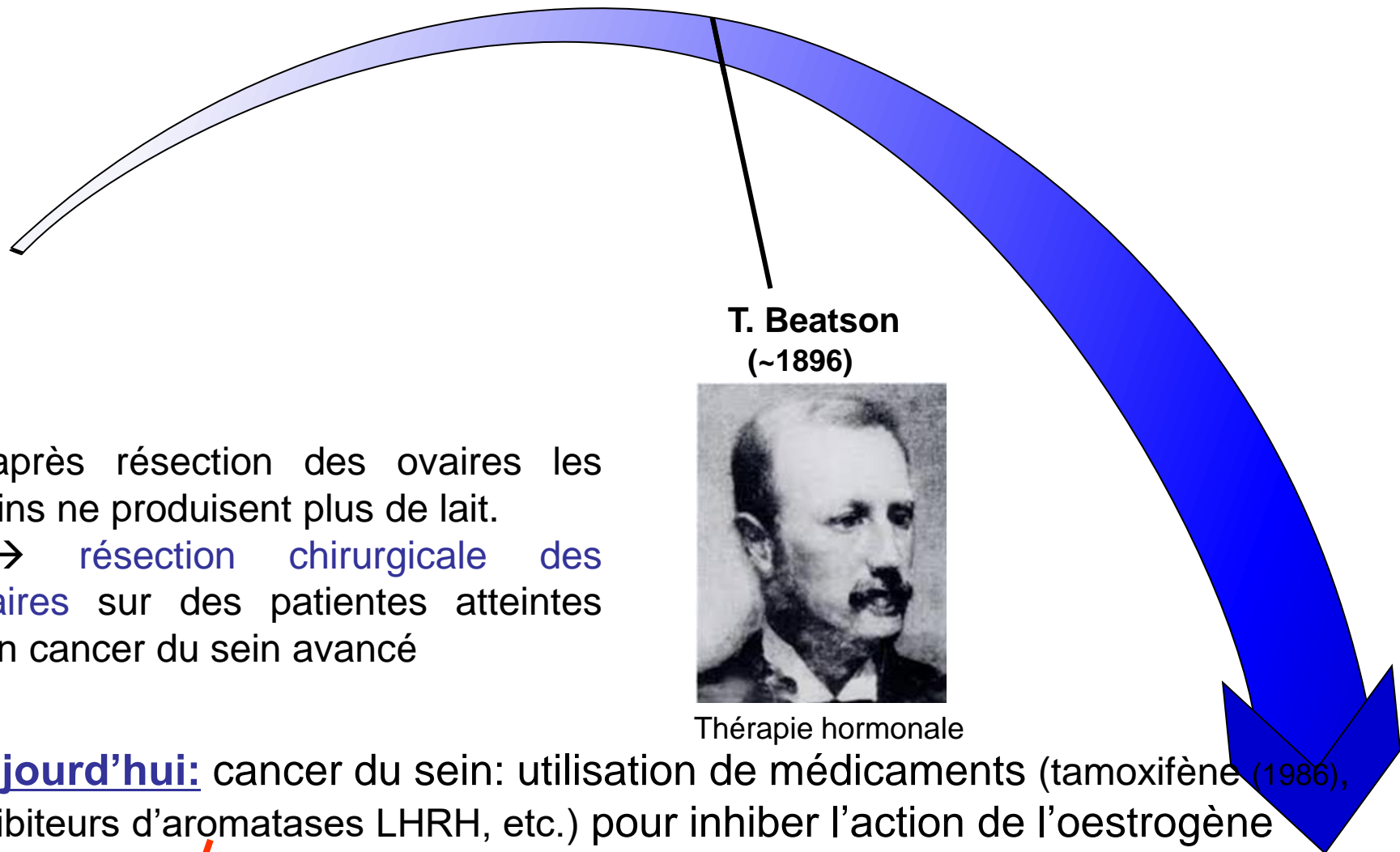


L'INFLAMMATION ET LE CANCER

Les 3 «E» de la modulation du système immunitaire par les cancers:



Apperçu historique du cancer



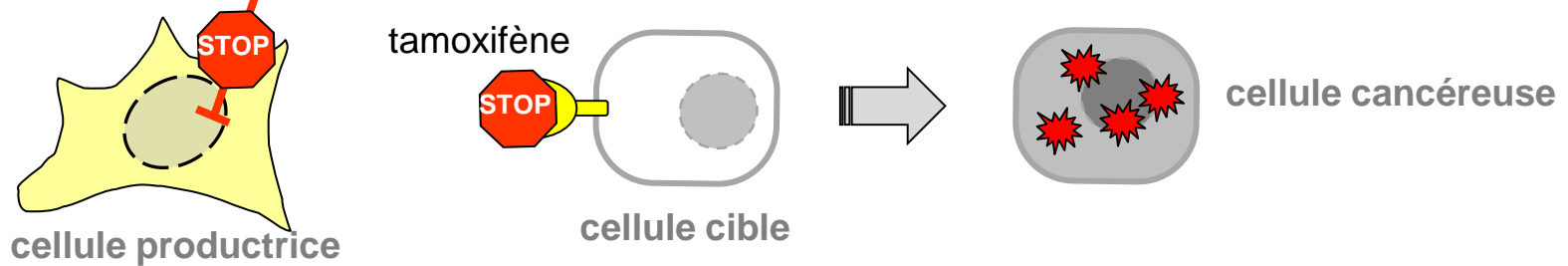
T. Beatson
(~1896)



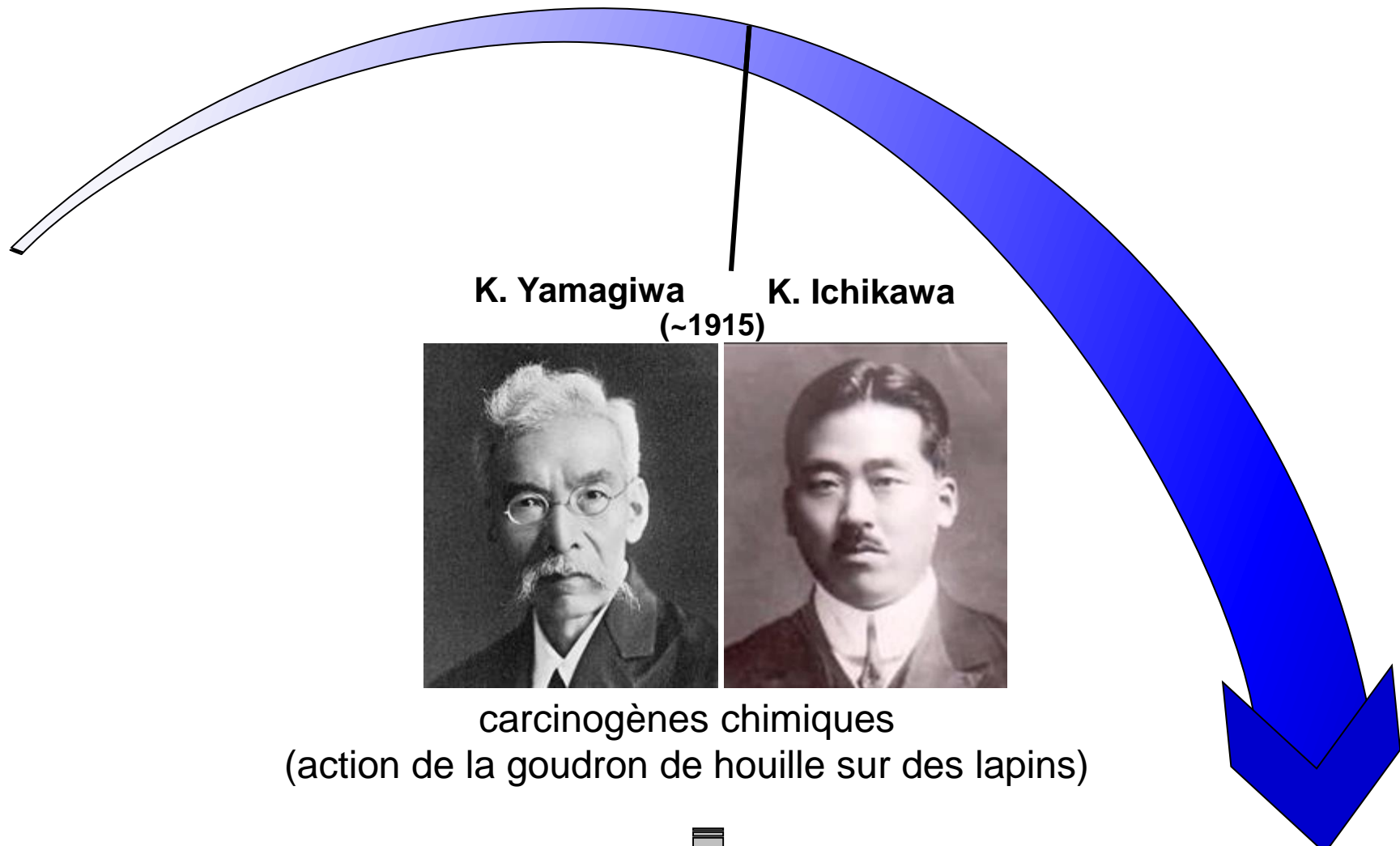
Thérapie hormonale

- après résection des ovaires les lapins ne produisent plus de lait.
→ résection chirurgicale des ovaires sur des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé

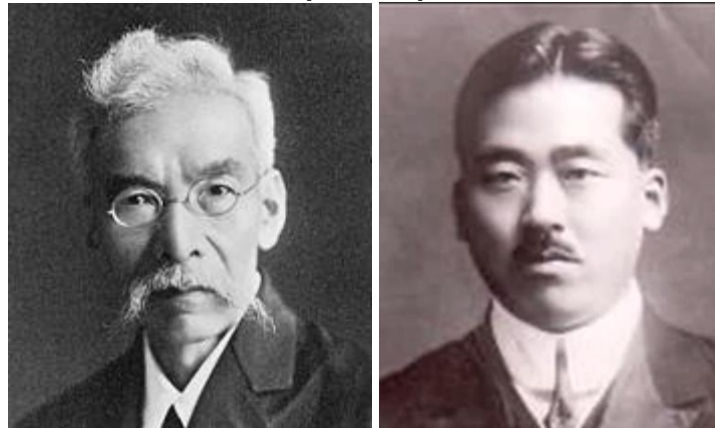
Aujourd'hui: cancer du sein: utilisation de médicaments (tamoxifène (1986), inhibiteurs d'aromatases LHRH, etc.) pour inhiber l'action de l'oestrogène



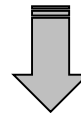
Apperçu historique du cancer



K. Yamagiwa
(~1915) K. Ichikawa



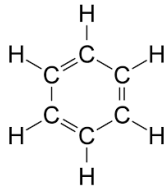
carcinogènes chimiques
(action de la goudron de houille sur des lapins)



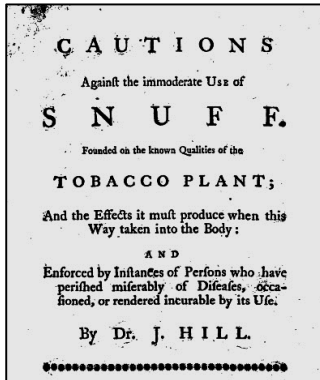
Carcinogènes

CARCINOGENES

agents chimiques



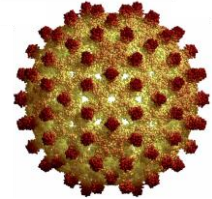
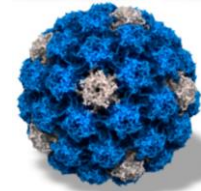
1761:



agents physiques



virus oncogènes



Peyton Rous, 1911: cancer dans des poulets du à un virus
→ *Rous sarcoma virus*

Aujourd'hui:

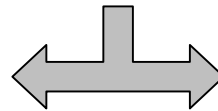
Hépatite virale → cancer du foie
Papillomavirus → c. du col de l'utérus
Epstein-Barr virus → cancer du pharynx
HIV → tumeurs cutanées

Aujourd'hui:

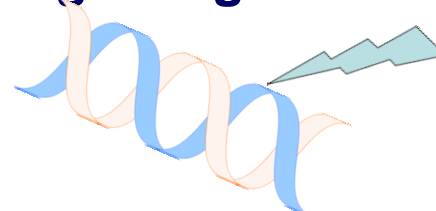
WHO's (IARC): Identification de plus de 100 carcinogènes chimiques, physiques et biologiques

agents non-génotoxiques

- Irritation chronique
- Suppression du système immunitaire
- ...



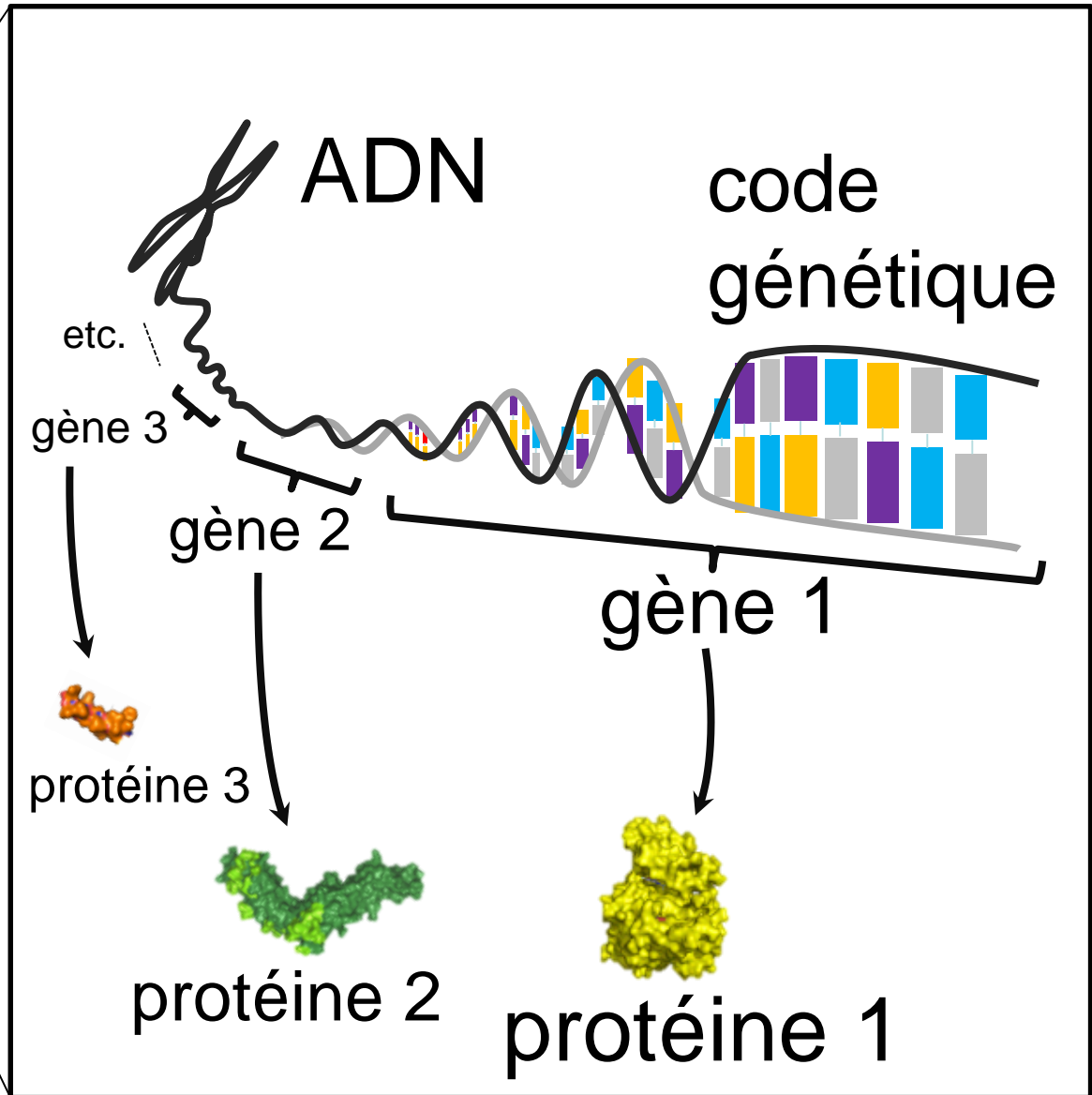
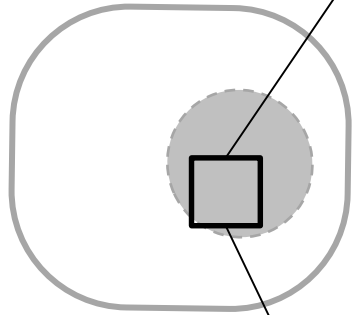
agents génotoxiques



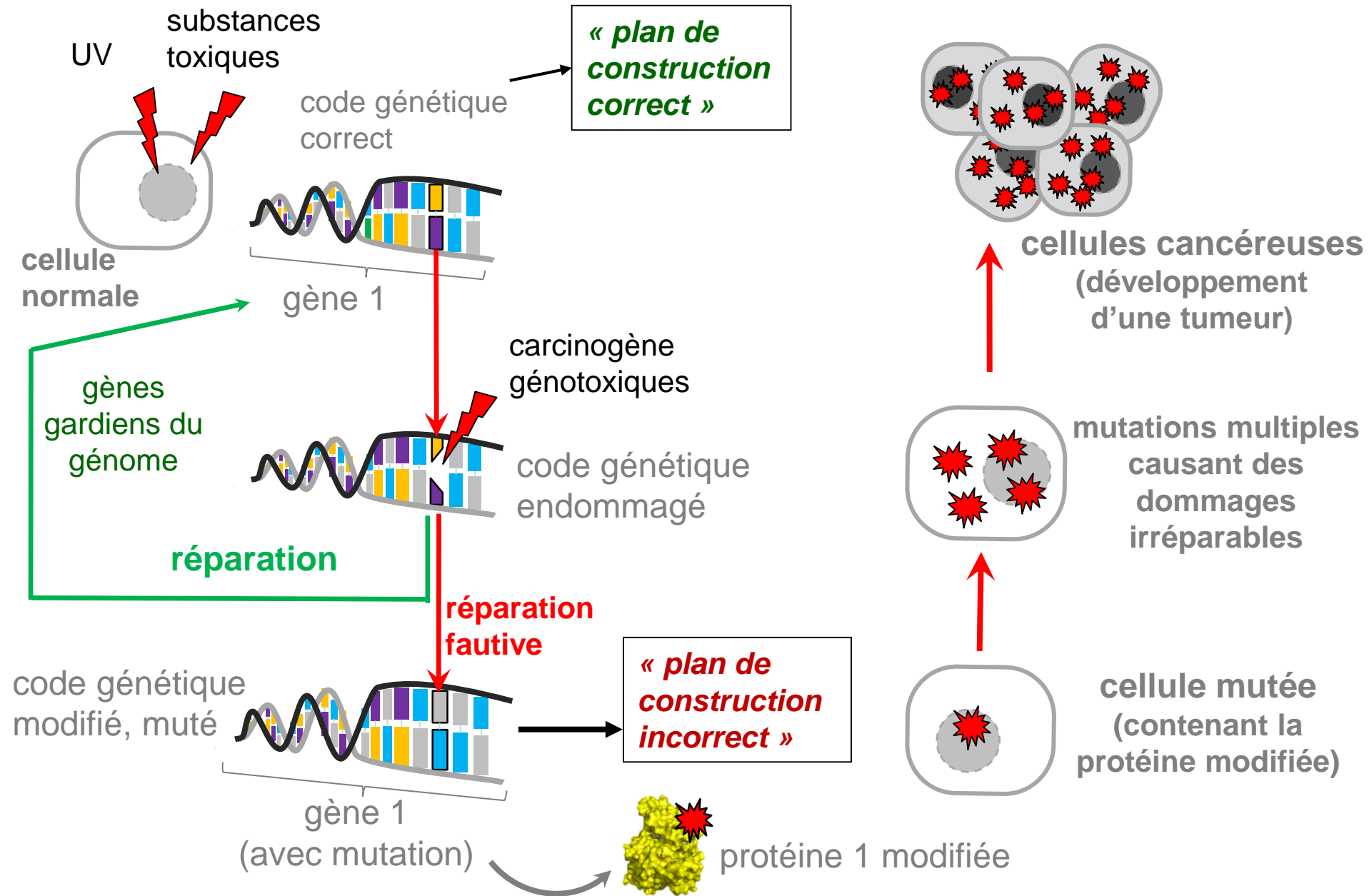
→ mutations

QU'EST-CE QU'UNE MUTATION?

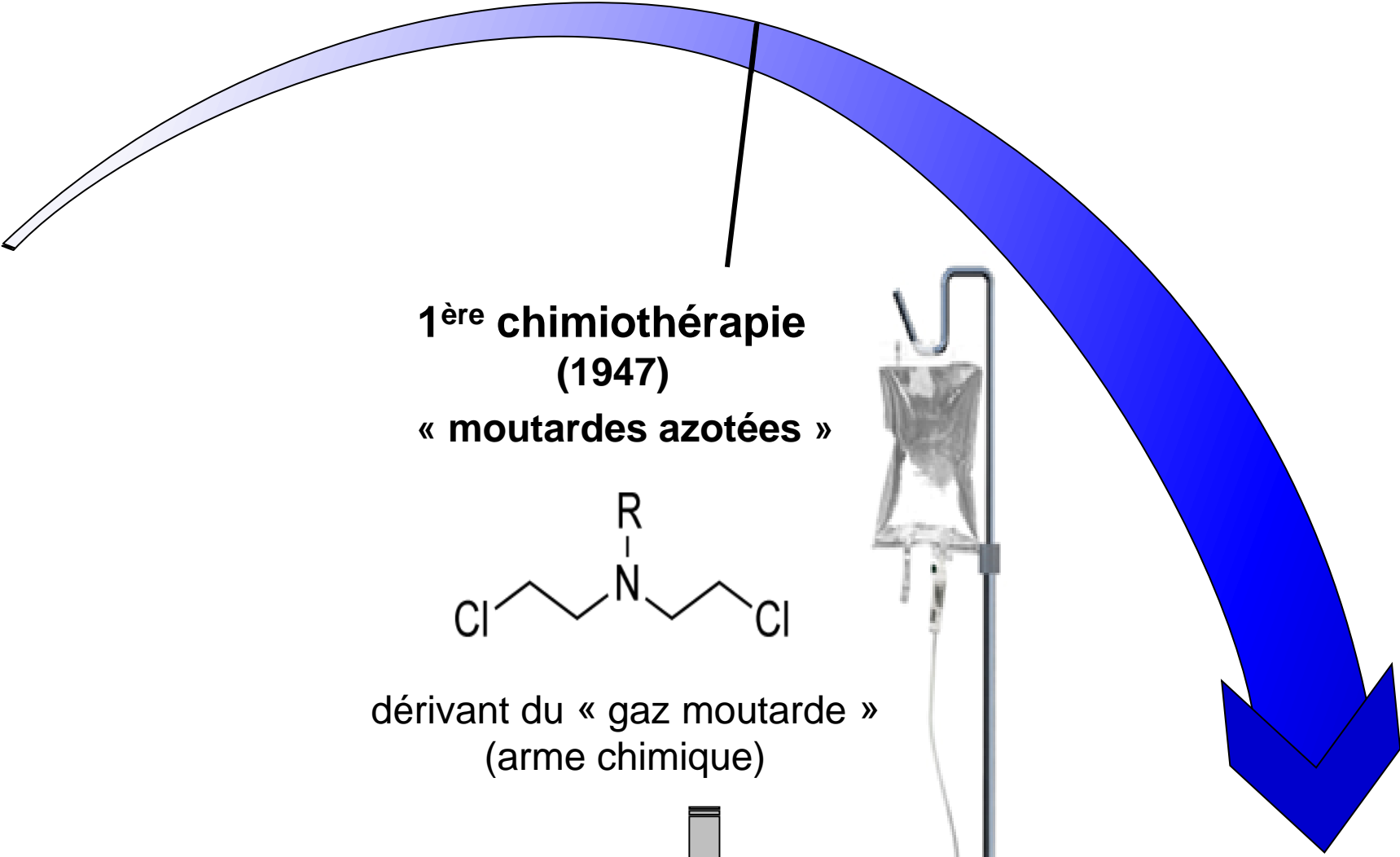
cellule normale



QU'EST-CE QU'UNE MUTATION?

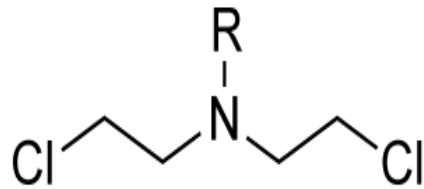


Apperçu historique du cancer

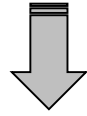


**1^{ère} chimiothérapie
(1947)**

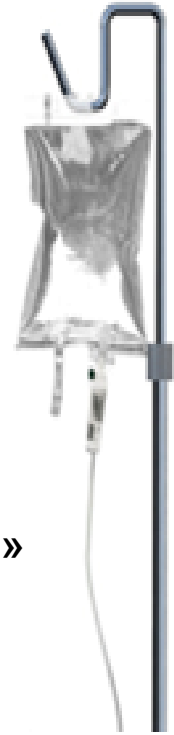
« moutardes azotées »



dérivant du « gaz moutarde »
(arme chimique)



Chimiothérapie



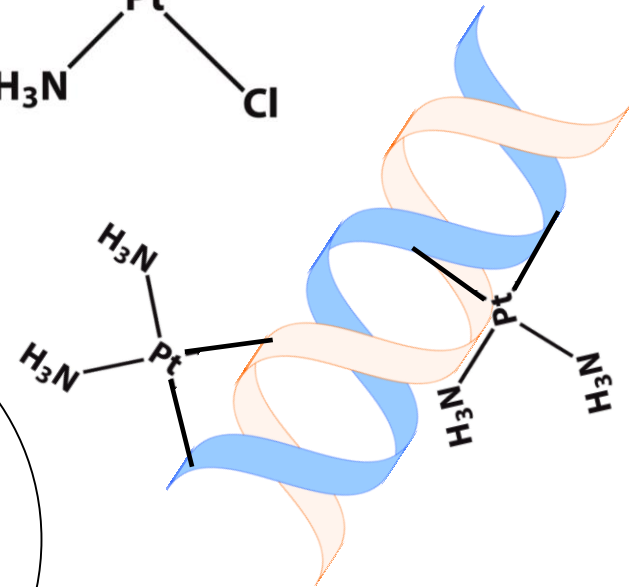
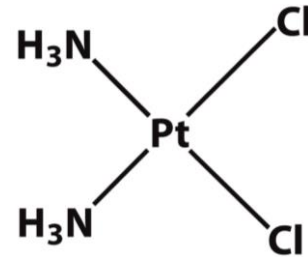
CHIMIOThERAPIE

agents chimiothérapeutiques: visent à détruire des cellules qui se multiplient rapidement,
→ principalement les cellules cancéreuses

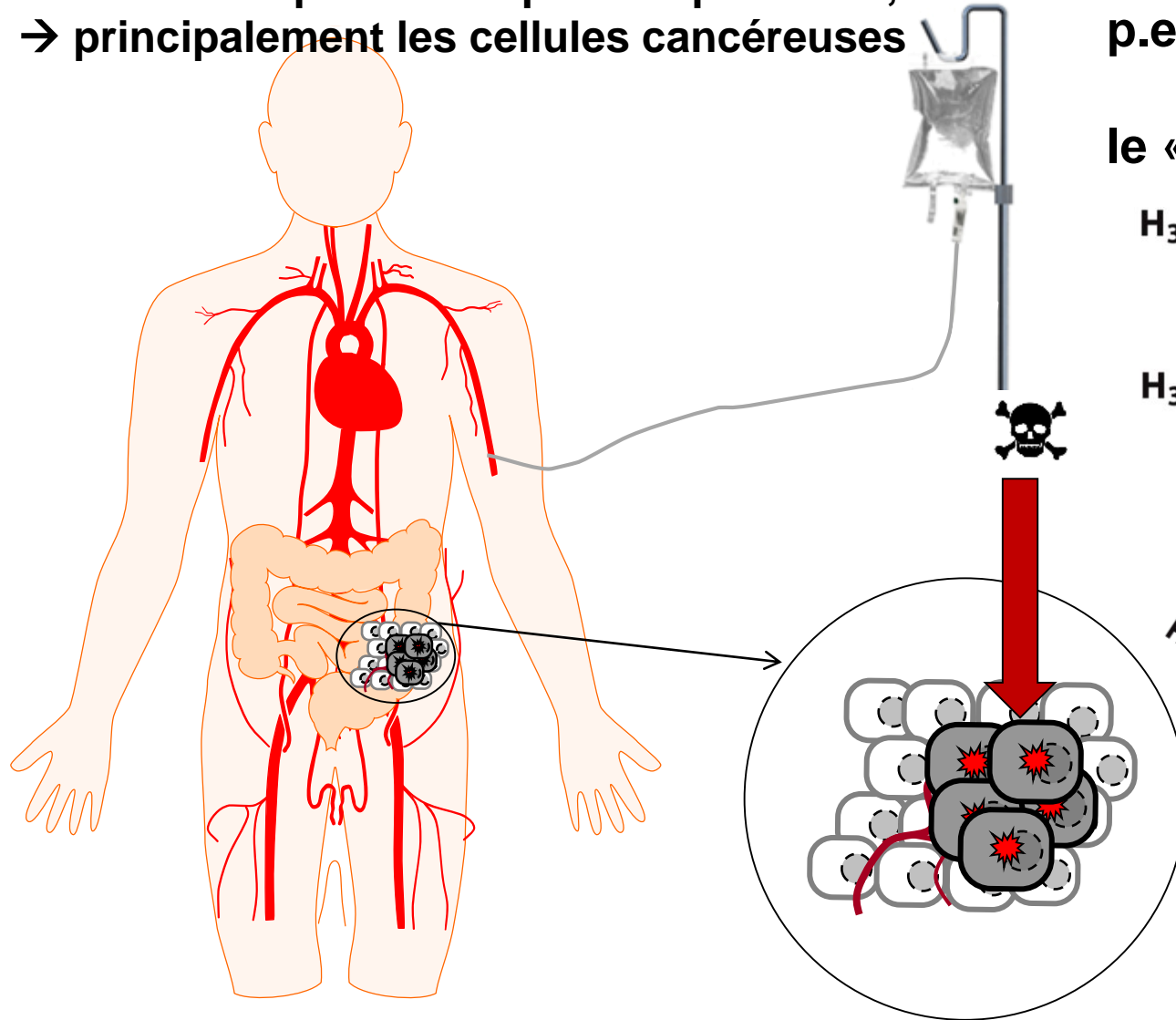
Comment?

p.ex. agents « alkylants »:

le « cisplatine »

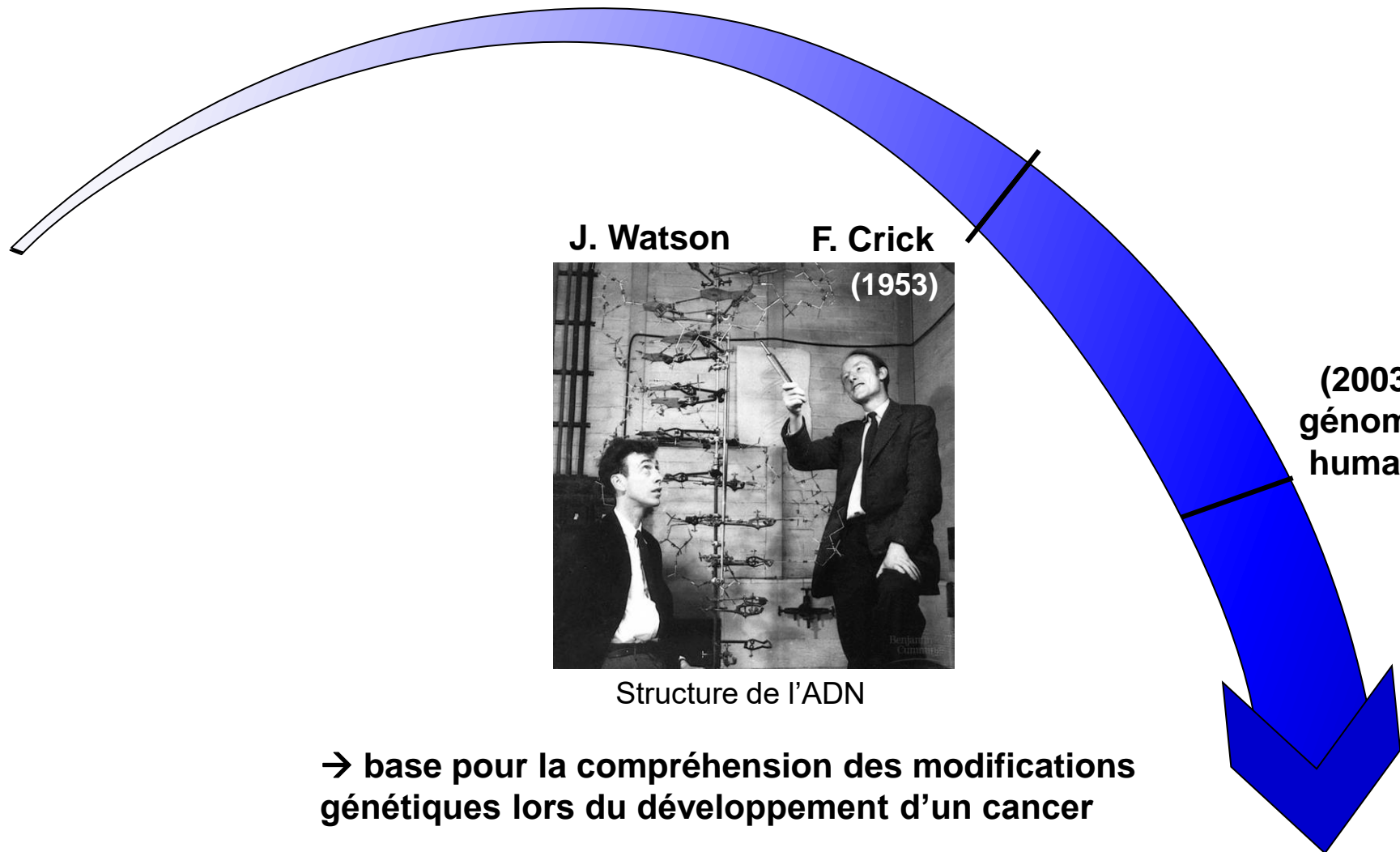


→ division cellulaire ne peut plus se faire

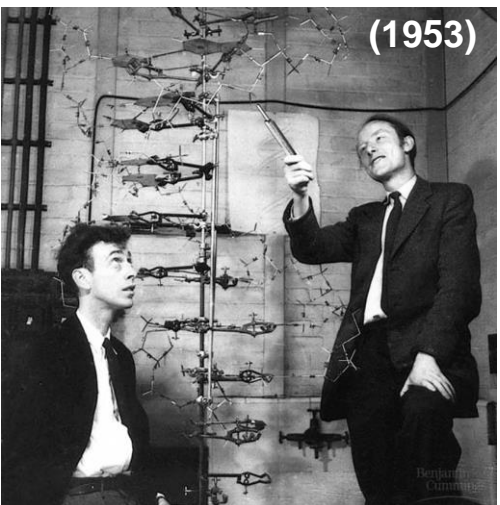


MAIS! action peu sélective → des cellules saines peuvent être affectées

Apperçu historique du cancer



J. Watson F. Crick



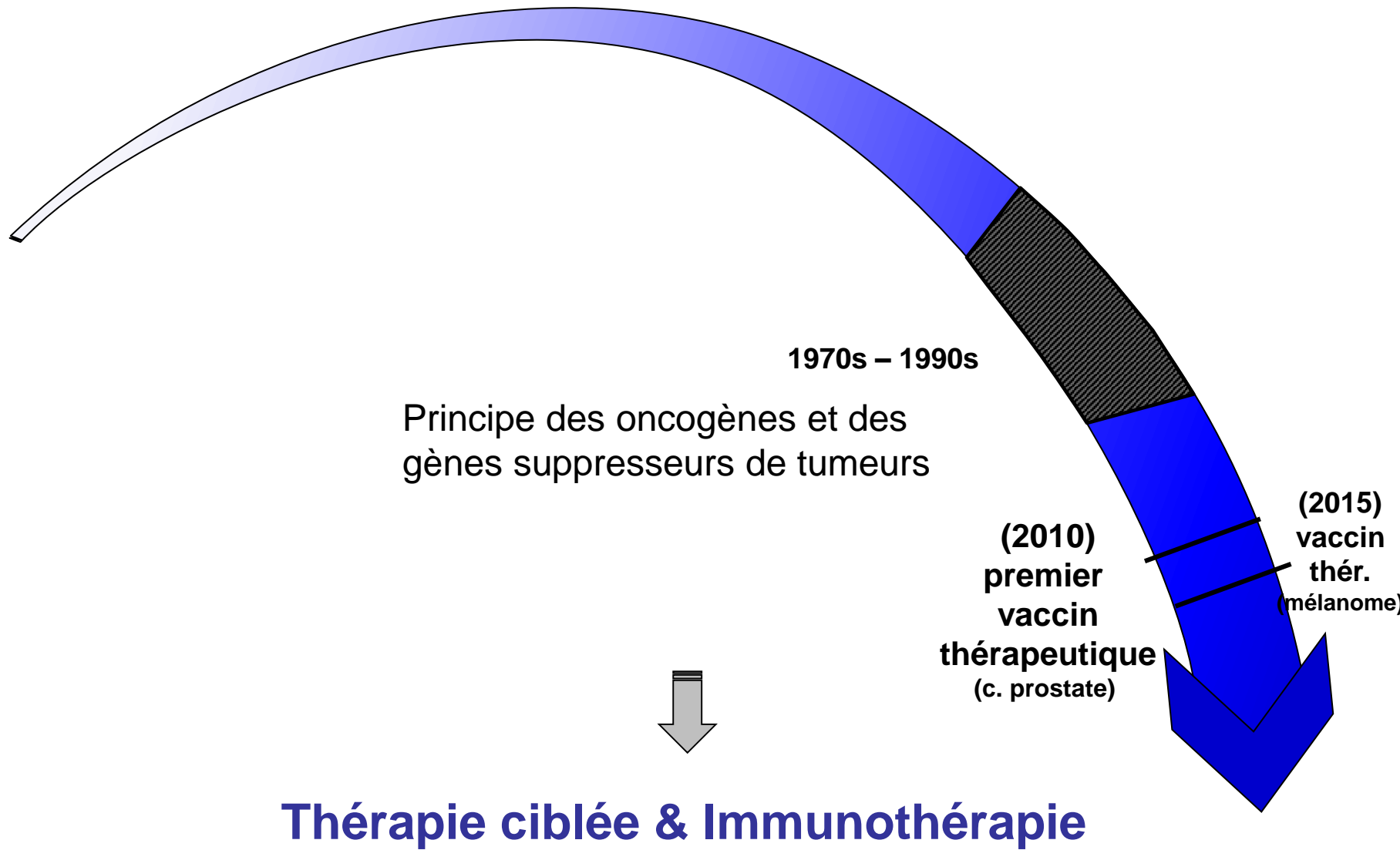
Structure de l'ADN

**(2003)
génom
humain**

**→ base pour la compréhension des modifications
génétiques lors du développement d'un cancer**

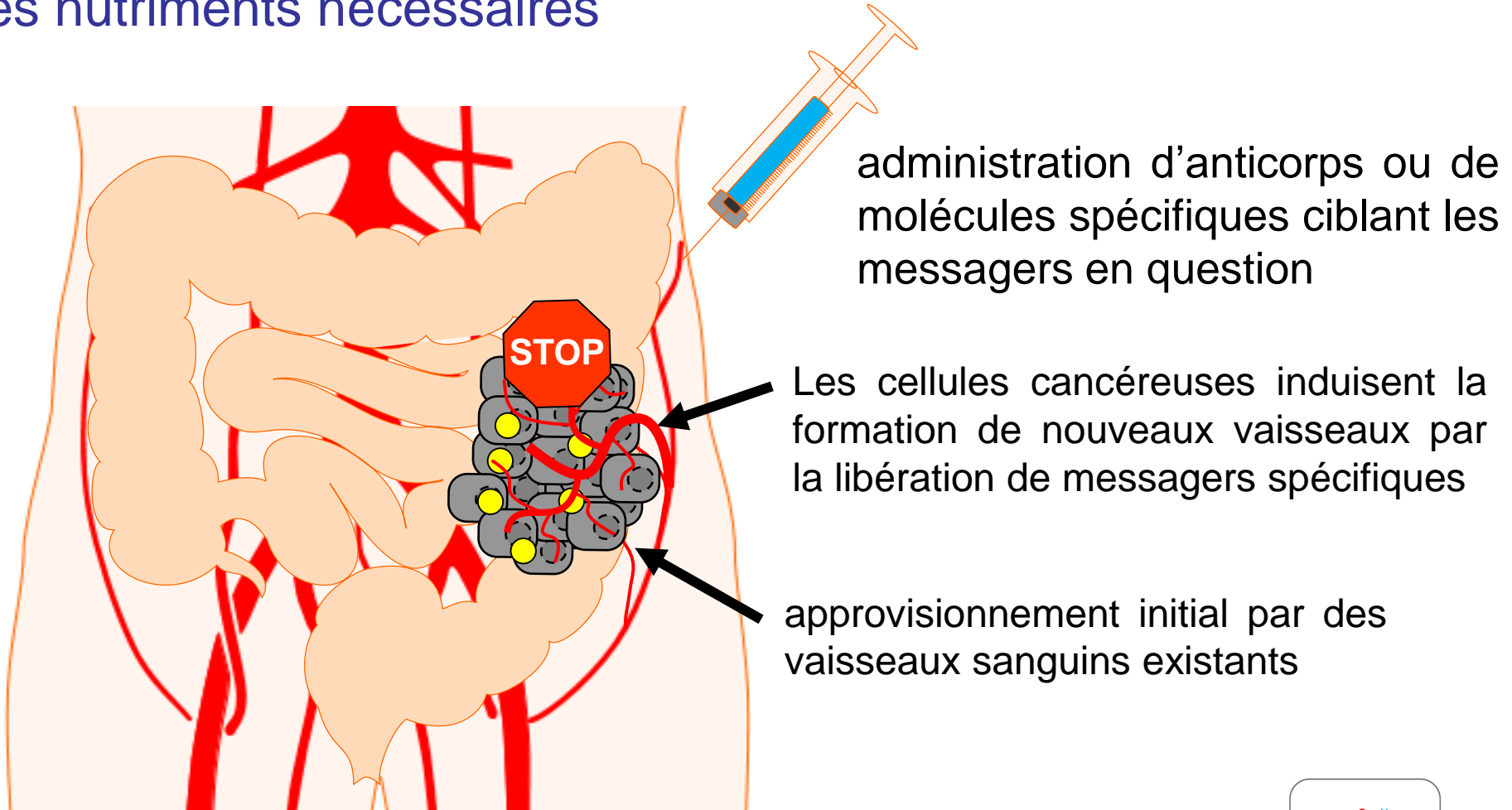
**(20??)
thérapie génique
appliquée aux cancers**

Apperçu historique du cancer



LA THERAPIE CIBLEE D'AUJOURD'HUI

La croissance continue d'une tumeur nécessite la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'approvisionner celle-ci avec les nutriments nécessaires



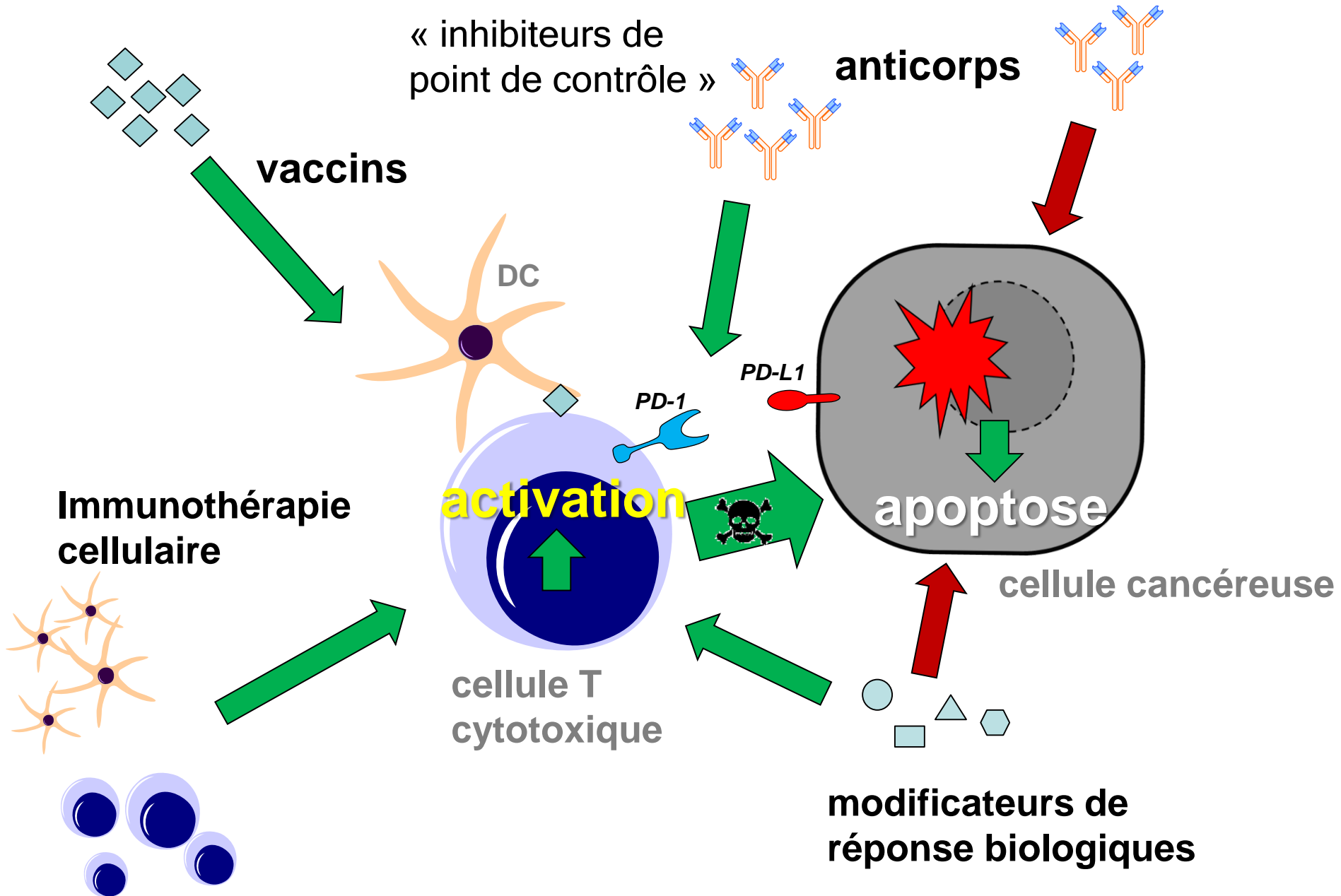
L'IMMUNOTHERAPIE D'AUJOURD'HUI

Toute sorte de thérapie qui utilise des composantes du système immunitaire ou des outils immunologiques.

Exemples:

- Production (au laboratoire) de **messagers** spécifiques (p.ex. interférons) et administration au patient pour **stimuler la réponse naturelle** du système immunitaire.
- Production **d'anticorps** ciblant des molécules qui se trouvent **seulement sur les cellules cancéreuses** afin de les bloquer ou de détruire les cellules cancéreuses
- Production de **vaccins thérapeutiques** (p.ex. cancer de la prostate métastatique, mélanome métastatique)

L'IMMUNOTHERAPIE DE DEMAIN

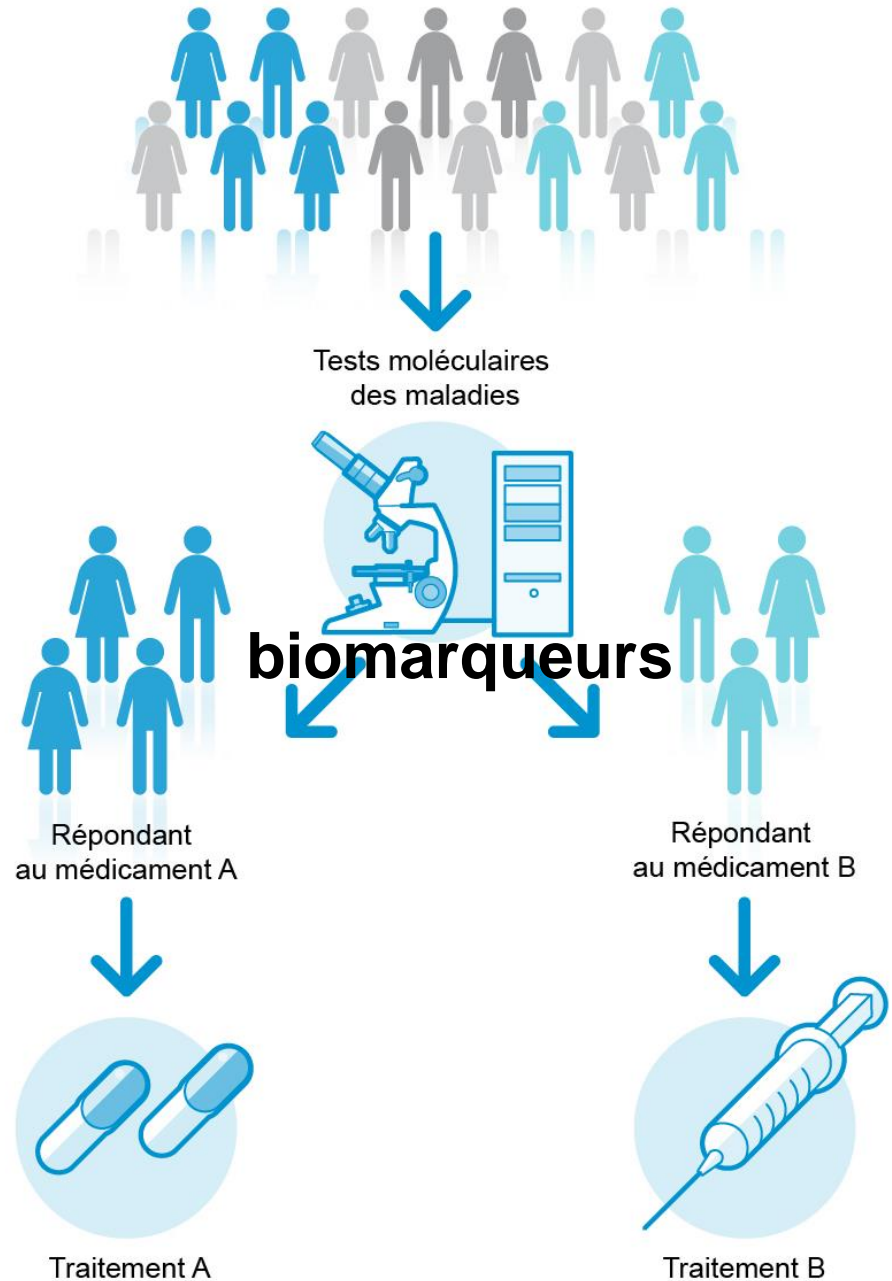


LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Médecine personnalisée: “une forme de médecine qui utilise les informations sur les gènes, protéines et l’environnement d’une personne pour prévenir, poser le diagnostic, traiter la maladie et suivre le traitement”

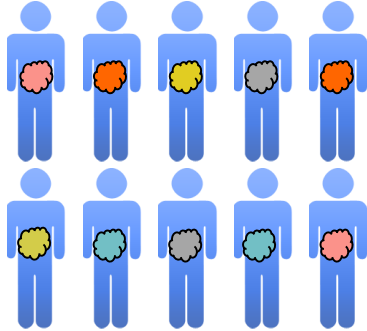
↑ Efficacité

↓ Toxicité

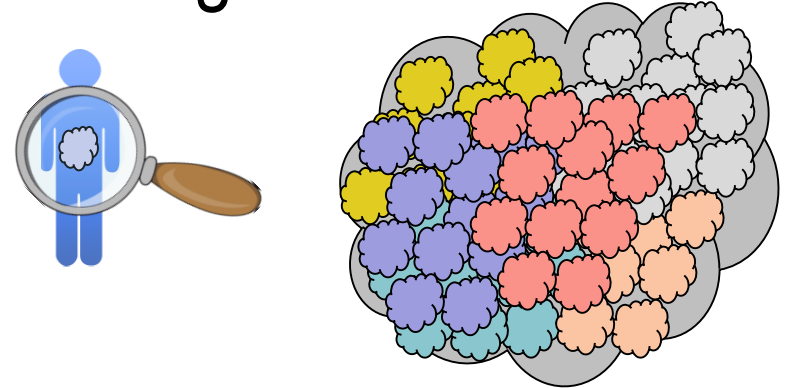


LA MÉDECINE PERSONALISÉE ET SES CHALLENGES

Inter-tumeur
hétérogénéité



Intra-tumeur
hétérogénéité



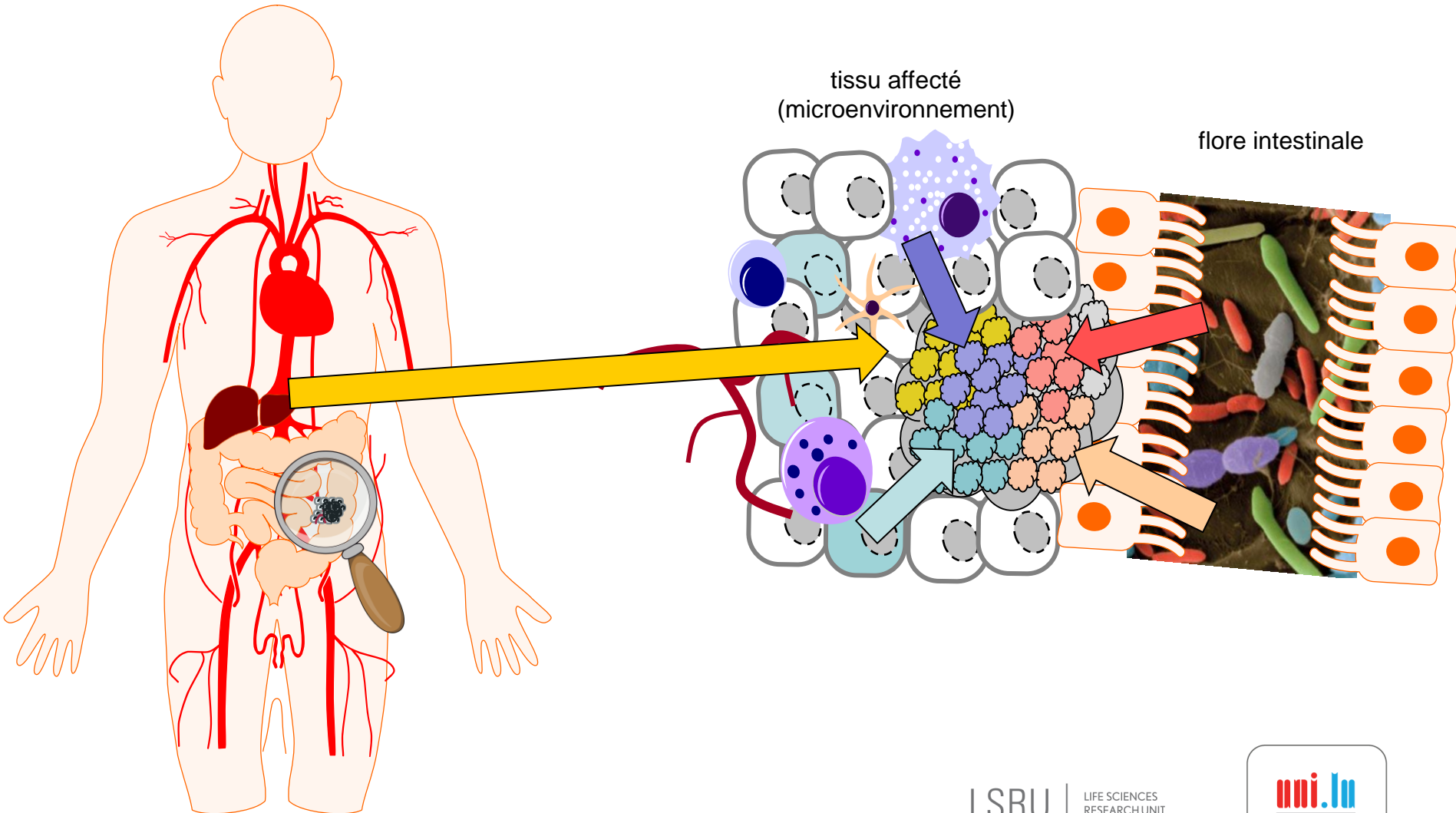
« cellules souches cancéreuses »
supposées les plus agressives et résistantes

**comment surmonter le développement
de résistances contre les médicaments?**



un défi principal pour les traitements de demain

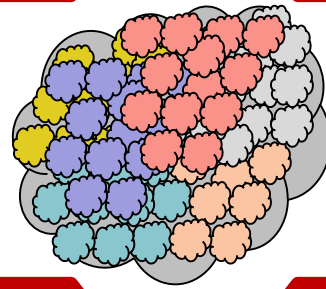
LES DEFIS DE DEMAIN: HETEROGENEITE INTRA-TUMORALE, MICROENVIRONNEMENT et MACROENVIRONNEMENT



LES TRAITEMENTS DE DEMAIN: COMBINAISON DES MEDICAMENTS

**inhibiteurs de
point de contrôle**

Radiothérapie



vaccins
(HPV, hépatite B)

Chimiothérapie

Cytokines
(p.ex. interféron)

Inhibiteurs ciblés
(angiogénèse, kinases, ...)

**! Dosage, timing, mécanismes d'action
et effets secondaires!**

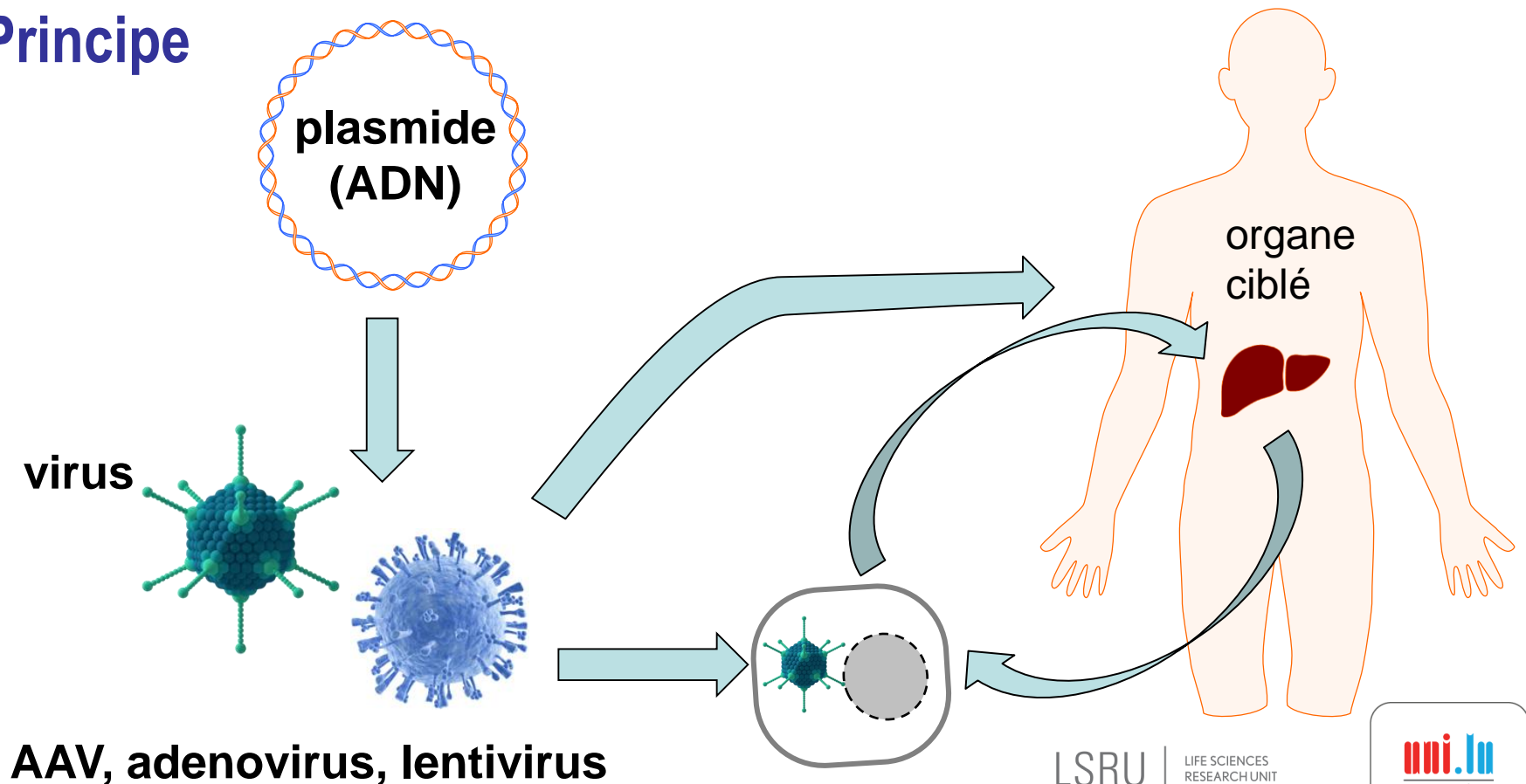
LES TRAITEMENTS DE DEMAIN: LA THERAPIE GENIQUE

Concepte développé depuis les 1970s

Premier patient traité en 1990 (maladie héréditaire)

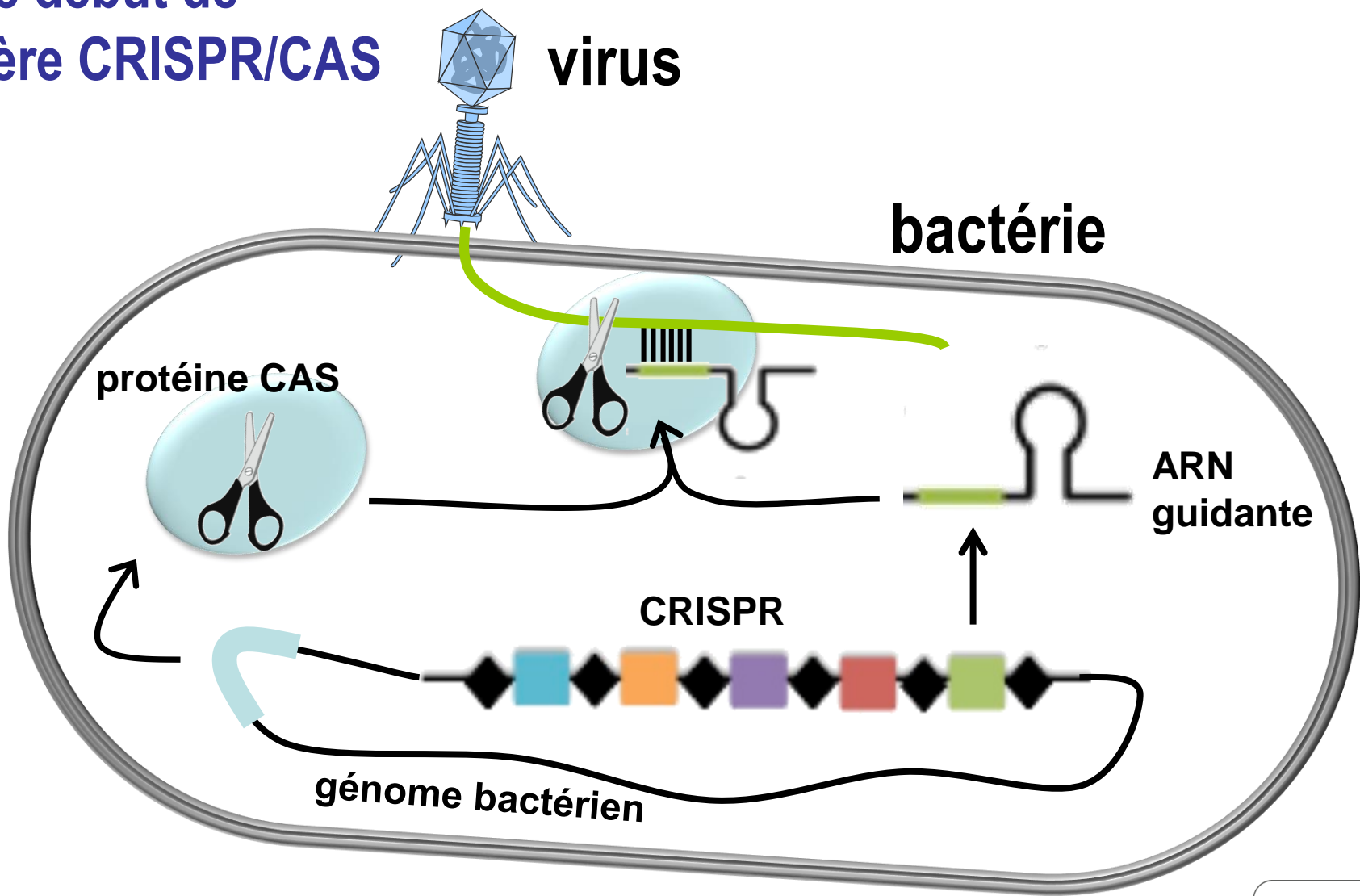
Quelques cas mortels (p.ex. Jesse Gelsinger en 1999)

Principe



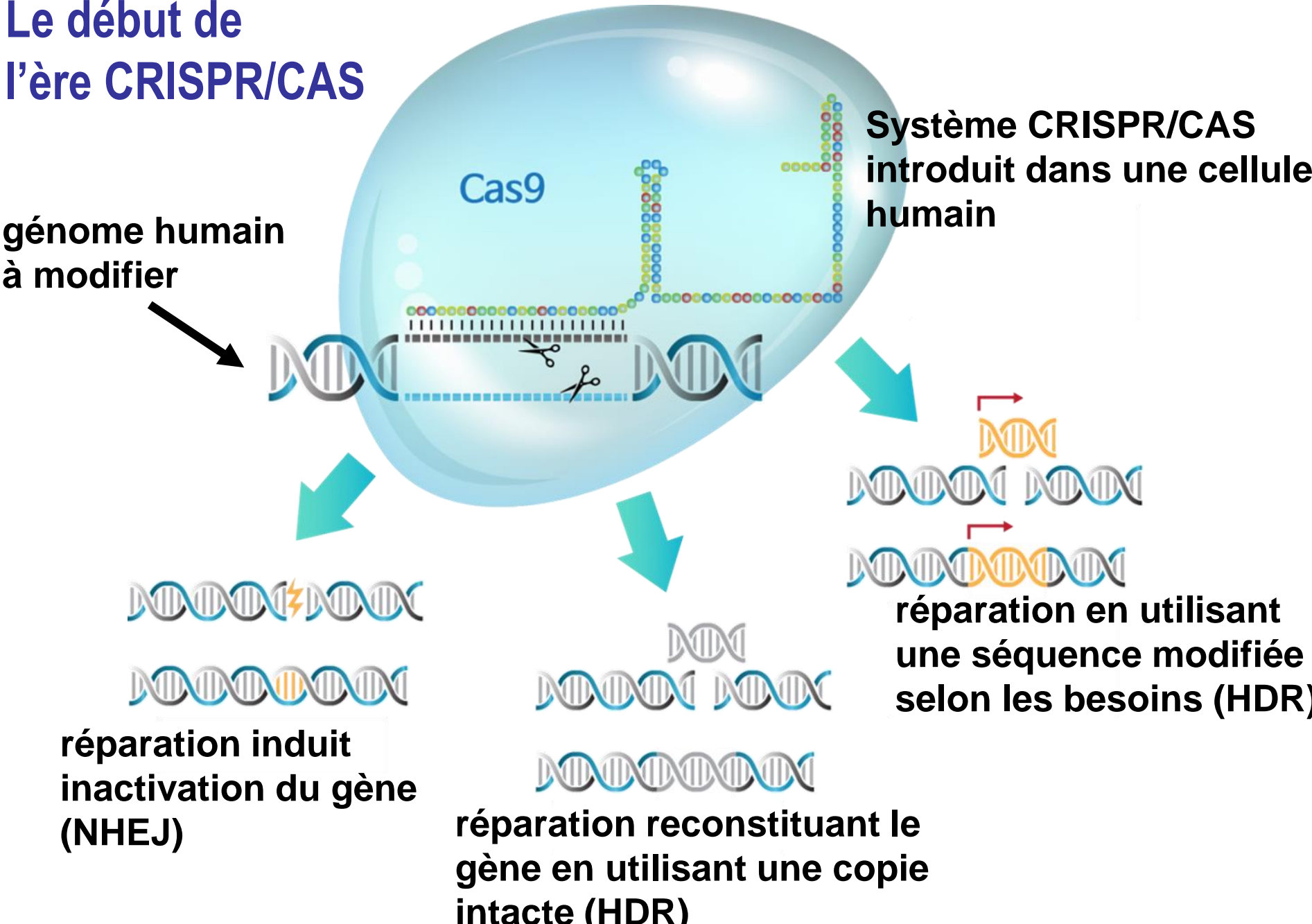
LES TRAITEMENTS DE DEMAIN: LA THERAPIE GENIQUE

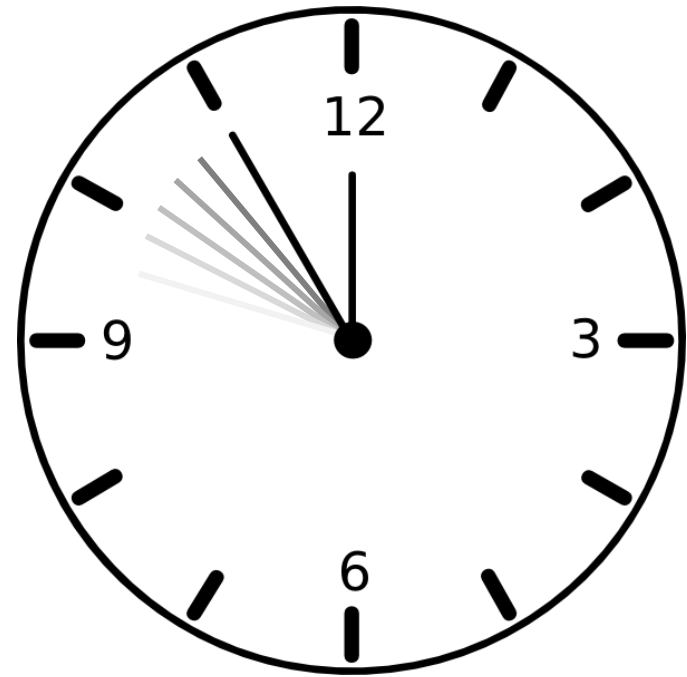
Le début de l'ère CRISPR/CAS



LES TRAITEMENTS DE DEMAIN: LA THERAPIE GENIQUE

Le début de l'ère CRISPR/CAS





Autres développements:

- Prévention (style de vie / vaccins ...)
- Diagnostic précoce / biopsies liquides
- Chirurgie
- Radiologie
- Etudes in-silico
- ...