

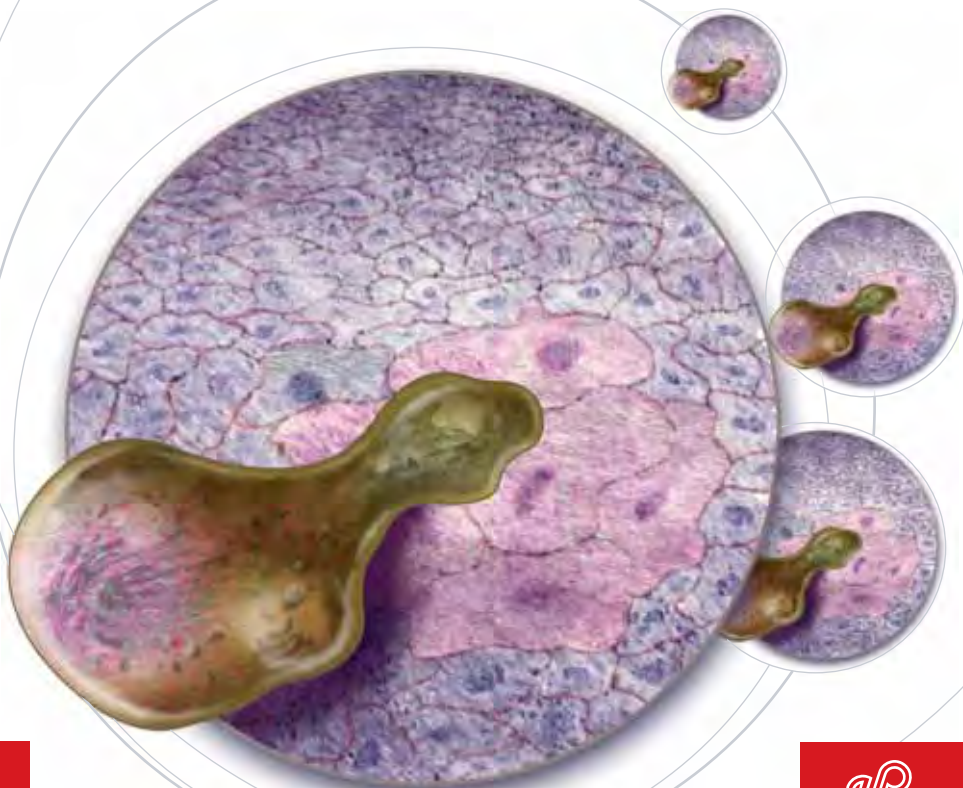
COLLECTION

BULLES DE SCIENCES



MARYSE DELEHEDDE

Que sait-on du cancer ?



Que sait-on du cancer ?

MARYSE DELEHEDDE

OUVRAGE DIRIGÉ PAR FRÉDÉRIC DENHEZ

ILLUSTRATIONS DE THOMAS HAESSIG



17, avenue du Hoggar – P.A. de Courtabœuf
B.P. 112, 91944 Les Ulis Cedex A

Publié avec le concours du Centre National du Livre.

Conception de la maquette et de la couverture : Zoé Production

Illustration de couverture : Thomas Haessig

Imprimé en France

ISBN : 2-86883-834-0

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2006

SOMMAIRE

Avant-propos	5
 Partie I : Le cancer, causes et conséquences	
Chapitre 1. Une histoire d'équilibre... l'homéostasie tissulaire....	15
Chapitre 2. La cellule tumorale : portrait d'un affreux... ..	27
Chapitre 3. Des seconds rôles d'importance	39
Chapitre 4. À la recherche des causes du cancer : les gènes « inducteurs » et les gènes « suppresseurs » de tumeurs.....	49
Chapitre 5. À la recherche des « déclencheurs » de cancer : les carcinogènes.....	65
Chapitre 6. Comment les cancers se développent-ils ? Théories et hypothèses actuelles	91
 Partie II : Quelles armes contre une maladie souvent mortelle ?	
Chapitre 7. La première cause de mortalité en France et en Europe	111
Chapitre 8. Chirurgie, rayons et poisons : l'essentiel de nos armes contre le cancer	125
Chapitre 9. Quelques bases sur le développement d'un médicament en oncologie	141
Chapitre 10. Nouvelles stratégies thérapeutiques.....	151
 Partie III : Détecter à temps et prévenir toute la vie	
Chapitre 11. Détection des cancers : la nécessité des dépistages	165
Chapitre 12. Une prévention qui passe surtout par l'éducation ...	177
Chapitre 13. Quelques mots de conclusion	189
 Remerciements	 193
Glossaire	195

AVANT-PROPOS

UN CANCER, DES CANCERS :

QUELQUES DÉFINITIONS ET BASES D'UNE MALADIE

Le terme de cancer regroupe un ensemble de maladies caractérisées par une prolifération illimitée de cellules* capables d'échapper à une mort cellulaire programmée (que l'on appelle apoptose*), ce qui entraîne la formation d'une population de cellules « excédentaires » pouvant se disperser dans l'ensemble de l'organisme. Ces maladies peuvent prendre naissance dans chaque partie du corps humain : il existe ainsi plusieurs types de cancers issus de plusieurs types d'organes*, de tissus* et de cellules associées à ces tissus. Les cancers du sang regroupent par exemple sous le terme d'hémopathies malignes les diverses pathologies cancéreuses qui touchent les cellules sanguines (comme les leucémies). Par opposition, on parle de cancers ou de tumeurs « solides » pour décrire tous les cancers se développant dans les tissus autres que le sang. La liste exhaustive de ces différents types de cancers serait longue et fastidieuse dans les textes qui vont suivre. Nous nous contenterons donc de dire qu'il n'existe pas un cancer,

mais bien DES cancers, et que ces cancers ont diverses évolutions nécessitant de la part du médecin traitant la mise en place de différentes approches thérapeutiques. Une telle diversité doit d'ailleurs toujours nous rendre humbles : nous avons encore beaucoup à apprendre sur le cancer. Toutefois, en ce début de XXI^e siècle, nous connaissons certains des acteurs impliqués dans la genèse d'un cancer – la cancérogenèse – et nous comprenons mieux les mécanismes à l'origine du déclenchement des cancers et des différentes phases de la progression* tumorale. Mais, avant de faire le point sur nos connaissances, il convient de revenir sur quelques notions d'oncologie (du grec, « onkos », grosseur), la science qui étudie ces « grosseurs » que sont les tumeurs.

Il existe clairement une confusion des termes dans notre langage courant. On lit et on entend sans vraiment de distinction, dans les journaux et autres médias, les termes de « cancers » et de « tumeurs », de tumeurs « bénignes » et de tumeurs « malignes », de cellules « cancéreuses » et de cellules « tumorales », sans parler des termes de « néoplasmes » et de « métastases* ». Un tel amalgame n'est cependant pas nouveau. Dès l'Antiquité en effet, le terme de cancer, comme celui de tumeur, a été utilisé pour décrire des grosseurs suspectes de certains organes, qui pouvaient certes correspondre à un réel processus cancéreux, mais aussi à de simples phénomènes physiologiques, voire de gonflements tels que les œdèmes, qui ne partagent nullement l'issue fatale du cancer. Des confusions de ce type ont d'ailleurs fortement contribué à maintenir la croyance en la curabilité du cancer au moyen, par exemple, de simples onguents ou même de massages ! Il est à noter que, de la même manière, de nombreuses maladies de peau mentionnées dans la Bible ont longtemps été dénommées « lèpre », alors qu'elles n'avaient ni la gravité, ni la contagion de cette terrible maladie infectieuse.

À l'heure actuelle, le terme de tumeur est majoritairement employé pour décrire toute nouvelle formation tissulaire, plus ou moins volumineuse, ressemblant plus ou moins au tissu normal dont elle est originaire. L'idée de « gonflement » demeure néanmoins dans notre

langage quotidien comme une réminiscence de ces temps anciens. On dit par exemple de lèvres qu'elles sont « tuméfiées » pour parler d'un gonflement, qui ne relève d'aucun processus tumoral, mais de quelques mauvais coups volontaires – ou non !

TUMEURS BÉNIGNES, TUMEURS MALIGNES

La distinction entre tumeurs malignes et tumeurs bénignes nous vient du XIX^e siècle, grâce à la généralisation du microscope à l'étude du monde du vivant. Le médecin (essentiellement chirurgien jusqu'à cette époque) accéda enfin à l'échelle de la cellule, ce qui lui permit de disposer de critères l'autorisant à différencier les différents types de tumeurs. Ces critères morphologiques, qui décrivent l'apparence de la cellule, ont contribué à mettre fin à bien des erreurs de diagnostics. Ils ont également permis de remettre en cause *a posteriori* les statistiques sur le nombre de cancers enregistrés (incidence* et mortalité*) au cours des siècles précédents.

Comment distingue-t-on alors les tumeurs bénignes des tumeurs malignes ? Les premières ont un aspect morphologique normal, c'est-à-dire qu'elles présentent sous le microscope une structure proche de celle de leur tissu* d'origine. Leur ablation ou exérèse*, qui peut être nécessaire en raison du volume qu'elles occupent, ou à cause de la compression qu'elles exercent sur des organes voisins, est toujours suivie de guérison. C'est le cas des fibromes de l'utérus et des polypes de l'intestin. Les tumeurs malignes ont, quant à elles, un aspect microscopique qui les différencie fondamentalement des tissus dont elles sont originaires. Elles se caractérisent généralement par une désorganisation de l'architecture du tissu dans lequel elles ont pris naissance. Les cellules cancéreuses qui les composent présentent souvent des anomalies de forme, de taille et de structure. De plus, elles ont progressivement acquis la capacité d'envahir les tissus environnants pour pouvoir ensuite métastaser, c'est-à-dire s'éloigner de leur site d'origine (la tumeur primaire) pour s'implanter dans d'autres tissus et former des tumeurs secondaires. On sait pertinemment aujourd'hui que l'on

ne meurt que très rarement de la tumeur primaire initiale mais bien de ces tumeurs secondaires, dispersées et envahissantes, que l'on ne sait toujours pas appréhender convenablement.

Notons par ailleurs, que le terme de « malignité » a contribué à renforcer les craintes et peurs que chacun éprouve pour la maladie elle-même. Ces cellules malignes ont été assimilées à des cellules « intelligentes » par opposition aux cellules bénignes (un peu niaises?).

Elles réussissent en effet à échapper aux systèmes de surveillance de l'organisme (dont le célèbre système immunitaire) et transgressent allègrement toutes les règles de maintien de l'ordre de l'organisme (les règles de « l'homéostasie* » sur lesquelles nous reviendrons). Ce terme de cellules malignes nous a d'ailleurs conduits à une assimilation de ces cellules tumorales à des agents issus du « Mal » ou du « Malin » ! Cette image diabolique a bien évidemment contribué à la peur qu'inspire le cancer depuis de nombreuses générations.



1 | La cellule cancéreuse, symbole de bien des peurs.

CLASSIFICATION DES TUMEURS

Depuis le XIX^e siècle, la classification des tumeurs se fait ainsi suivant leur localisation et leur aspect morphologique, par observation microscopique. Elle s'appuie sur une terminologie bien particulière qui suit quelques règles et, bien évidemment, quelques exceptions comme toujours dans la langue française. D'une manière générale, le nom de la tumeur se compose d'une racine et d'un suffixe, parfois associé à un adjectif. La racine définit le plus souvent

l'état de différenciation de la tumeur. Par exemple, « adéno- » désigne une tumeur glandulaire, « rhabdomyo- » une tumeur musculaire striée. Quelques notions de langues latines ou grecques sont souvent les bienvenues ! Le suffixe « -ome » indique en général une tumeur simple, voire bénigne, comme le lipome qui résulte de la prolifération de cellules adipocytaires (du tissu adipeux c'est-à-dire de la graisse), sans aucune gravité. Cependant, le terme de mélanome désigne un des cancers les plus agressifs que l'on connaisse, qui atteint les mélanocytes (les cellules pigmentées de la peau). Certains termes sont réservés pour la classification des tumeurs en fonction de leur origine tissulaire. Le terme de « carcinome* » est ainsi strictement réservé aux tumeurs malignes d'origine épithéliale alors que le terme de « sarcome » désigne les tumeurs malignes des tissus conjonctifs. On parle ainsi d'adénocarcinome du sein, pour un cancer qui a pris naissance dans les cellules épithéliales de la glande mammaire. Par ailleurs, un système de gradation des tumeurs, également basé sur des critères morphologiques, permet de décrire les différents stades de la maladie. Par exemple, on parle de grade I à grade IV dans le cas des gliomes (tumeurs cérébrales), où le grade IV désigne les tumeurs les plus agressives et de plus mauvais pronostic.

Les observations microscopiques restent cependant souvent difficiles et nécessitent majoritairement une biopsie, donc un prélèvement, c'est-à-dire un acte chirurgical invasif qui peut être lourd et contraignant suivant l'emplacement de l'organe atteint par la tumeur. Les médecins et scientifiques n'ont donc eu de cesse d'essayer d'améliorer les méthodes et les techniques pour évaluer de la manière la plus précise possible le degré de malignité des tumeurs en limitant les méthodes invasives nuisant à la qualité de vie des malades. La recherche de marqueurs (les biomarqueurs*), présents dans le sang (c'est-à-dire accessibles par un prélèvement simple comme une prise de sang), ou génétiques (comme des séquences précises d'ADN*) est un sujet d'actualité et un marché potentiellement colossal pour toutes les industries pharmaceutiques.

TISSUS D'ORIGINE	TUMEURS MALIGNES
Épithélium (plus de 85 %) - de recouvrement (= la peau) - des muqueuses - des glandes	Sont appelés Carcinome - Carcinome - Adénocarcinome - Adénocarcinome
Tissus conjonctifs (moins de 5 %) Soit « mous » - fibreux - adipeux - musculaires strié - musculaires lisses Soit osseux - cartilagineux - osseux proprement dit	Sont appelés Sarcome - Fibrosarcome - Liposarcome - Rhabdomyosarcome - Léiosarcome - Chondrosarcome - Ostéosarcome
Autres tissus (10 %) Soit hématopoïétiques Soit nerveux Soit mélanogène Soit embryonnaire	Encore appelés - Leucémies - Maladies myélo-prolifératives - Lymphomes malins - Glioblastomes - Astrocytome - Mélanome - Tératome - Néphroblastome

2 | Les tumeurs sont classées en fonction de leur origine.

Les caractéristiques spécifiques des cellules tumorales et les étroites interactions qu'elles entretiennent avec les cellules saines de l'organisme sont venues, petit à petit, nous éclairer sur les phases de développement des cancers. Nous nous intéresserons donc aux différents acteurs qui se plaisent à suivre un scénario différent de celui décrit par l'équilibre cellulaire « parfait » que l'on appelle homéostasie.

Comme nous le verrons à la lumière de quelques dates et à l'ombre de certains grands hommes, le cancer n'est pas une maladie moderne. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous essaierons de répondre également au « comment ça s'attrape », ou, plus exactement, de définir quels sont les déclencheurs du cancer connus ou suspectés, regroupés sous le terme de carcinogènes*. Ces substances responsables de la genèse du cancer devraient subir une véritable chasse aux sorcières pour sortir de la vie de tous et plus particulièrement des personnes les plus « susceptibles de » ou « prédisposées à » développer un cancer. Nous ferons aussi le point, autant que faire se peut, sur les risques liés à notre civilisation actuelle. Les différents traitements, des plus anciens au plus actuels, seront abordés ainsi que les méthodes de prévention* à mettre en œuvre pour pouvoir lutter le plus efficacement possible contre le développement des cancers. Nos plus grandes victoires contre cet « ennemi intime » viennent de la détection précoce des lésions précancéreuses. Comme dans beaucoup de domaines, la connaissance et l'éducation de chacun sont nos meilleures armes face au cancer.

PARTIE 1

LE CANCER, CAUSES ET CONSÉQUENCES

1

Une histoire d'équilibre... l'homéostasie tissulaire

Reprenons l'histoire depuis le début... Au départ est l'œuf, ce que l'on appelle le zygote, soit une seule cellule, capable d'engendrer des milliards de cellules-filles qui s'organisent pour donner un seul être : l'Homme. Cette cellule belle et unique est dite totipotente (elle a littéralement tous les pouvoirs) puisqu'elle donne naissance à toutes les cellules possibles et imaginables du corps humain : une cellule de foie (hépatocyte, « cyte » pour cellule et « hepato » pour foie), une cellule de cœur (cardiocyte), une cellule de peau (kératinocyte), ou encore une cellule de cerveau (neurone) ; chacune de ces cellules ayant son propre rôle à jouer, sa propre fonctionnalité au sein de l'organisme. Au contraire de la bactérie constituée d'une cellule unique (elle est qualifiée pour cela d'unicellulaire), l'Homme est donc un organisme multicellulaire qui regroupe plus de 1 000 types cellulaires différents. Ces cellules interagissent entre elles et s'organisent en tissus, en organes et en systèmes de toutes sortes (nerveux, digestifs, vasculaires...), au cours de la formation de l'embryon (ou embryogenèse). La mise en place d'un organisme aussi complexe que l'Homme, à partir,

rappelons-le, de cette cellule unique, résulte de la mise en œuvre de processus fondamentaux tels que la prolifération, la différenciation et l'apoptose.



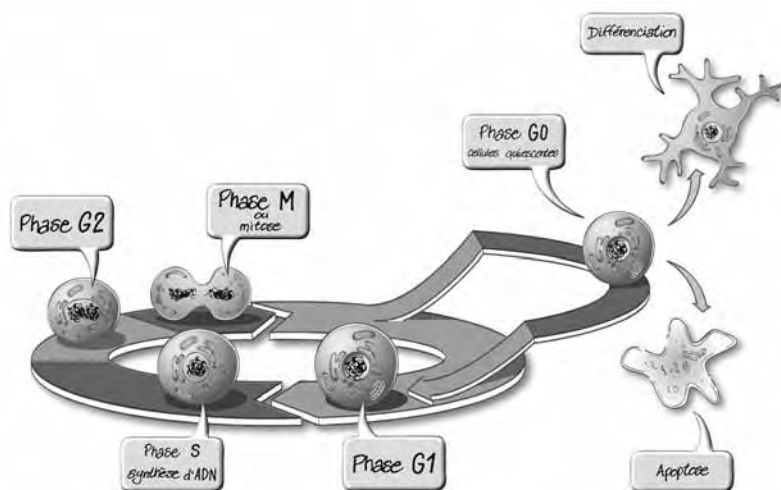
3 | Que va-t-il devenir ?
Un zygote engendre
toutes les cellules.

LA PROLIFÉRATION

La prolifération cellulaire (également appelée division cellulaire) est l'ensemble des événements qui conduit une cellule « mère » à se diviser pour donner naissance à deux cellules « filles », totalement identiques entre elles en termes de volume, de taille et d'apparence lorsqu'on les observe au microscope. Cette division cellulaire est le premier événement original nécessaire à la constitution d'un organisme : le zygote se divise, il donne 2, puis 4, 8, 16, 32 « cellules-filles » identiques entre elles ! Chaque cellule-fille possède au sein de son noyau une copie identique de toutes les informations génétiques portées par des molécules* d'ADN et qui constitue son « patrimoine » génétique. Le bon déroulement de la division cellulaire est assuré par la coordination d'événements qui se suivent selon un ordre très strict, le « cycle cellulaire ».

Le cycle cellulaire peut se schématiser par une séquence de quatre étapes successives : les phases G1, S, G2 et M. La phase G1 (G pour « gap » c'est-à-dire « intervalle » entre M et S) est la première étape du cycle cellulaire, au cours de laquelle la cellule doit accumuler des « réserves » ; autrement dit, elle doit synthétiser tout un ensemble de molécules (enzymes*, protéines*, lipides...) lui permettant d'effectuer entièrement toutes les étapes la conduisant à sa division

et à un dédoublement cellulaire complet. La phase S est la phase caractérisée par la synthèse d'une copie du matériel génétique, c'est-à-dire de l'ADN. Ce doublement du matériel génétique est également appelé réplication. Ensuite au cours de la phase G2 (« gap » entre S et M), la cellule se prépare à la division cellulaire, notamment par la vérification de l'intégrité de l'ensemble du matériel génétique nouvellement synthétisé, et répare toute éventuelle erreur détectée au sein de l'ADN. Enfin, la phase M ou mitose est l'étape qui permet la répartition en deux lots identiques, dans chacune des cellules-filles, de l'ensemble de l'ADN qui s'est enfin regroupé sous formes de chromosomes*. Cette phase correspond à la division cellulaire proprement dite. À l'issue de celle-ci, les deux cellules-filles identiques s'engagent à leur tour en phase G1. Et c'est reparti pour un tour !

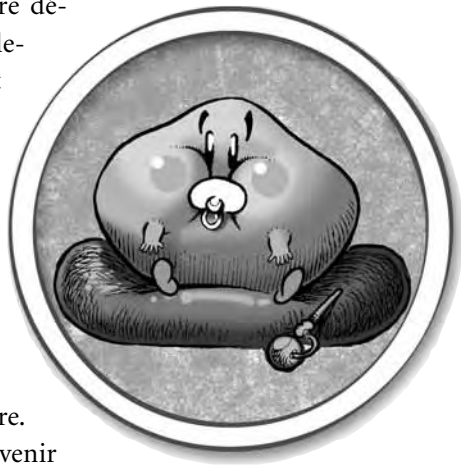


4 | Le cycle cellulaire et la prolifération.

Le passage d'une cellule d'une phase à une autre est cependant loin d'être anodin : il dépend strictement de « points de contrôle » placés le long du cycle. Ainsi, le « point de contrôle » en phase S permet la vérification de la bonne réplication de l'ADN avant le passage en

phase G2. Le « point de contrôle » en phase G2 fait intervenir des molécules hautement spécialisées dans les mécanismes de détection et de réparation* des problèmes de l'ADN, dont le rôle est de vérifier l'intégrité du génome nouvellement synthétisé avant le passage en phase M. Des molécules qualifiées de mitogènes (c'est-à-dire qui « génèrent » la mitose, comme les facteurs de croissance par exemple) sont nécessaires au passage d'un point de restriction situé en phase G1. En l'absence de ces facteurs mitogènes, les cellules peuvent sortir du cycle cellulaire et entrer dans une phase dite de quiescence, la phase G0. Les cellules dites « quiescentes » ne se divisent plus mais demeurent aptes à entrer de nouveau, et à tout moment, dans le cycle cellulaire. En fait, la majorité des cellules des tissus chez l'adulte se trouvent en phase G0.

En termes de prolifération, trois compartiments ou états cellulaires peuvent donc être définis : les cellules continuellement en cycle, qui passent par les phases G1, S, G2 et M ; les cellules quiescentes, en phase G0, qui ne sont pas en cycle mais peuvent y réentrer sous l'action d'un signal approprié (comme les facteurs de croissance) ; et les cellules différenciées qui ont quitté le cycle cellulaire. Nous allons maintenant revenir plus en détail sur ces cellules différenciées.



5 | Difficile de lui imaginer une descendance incontrôlable...

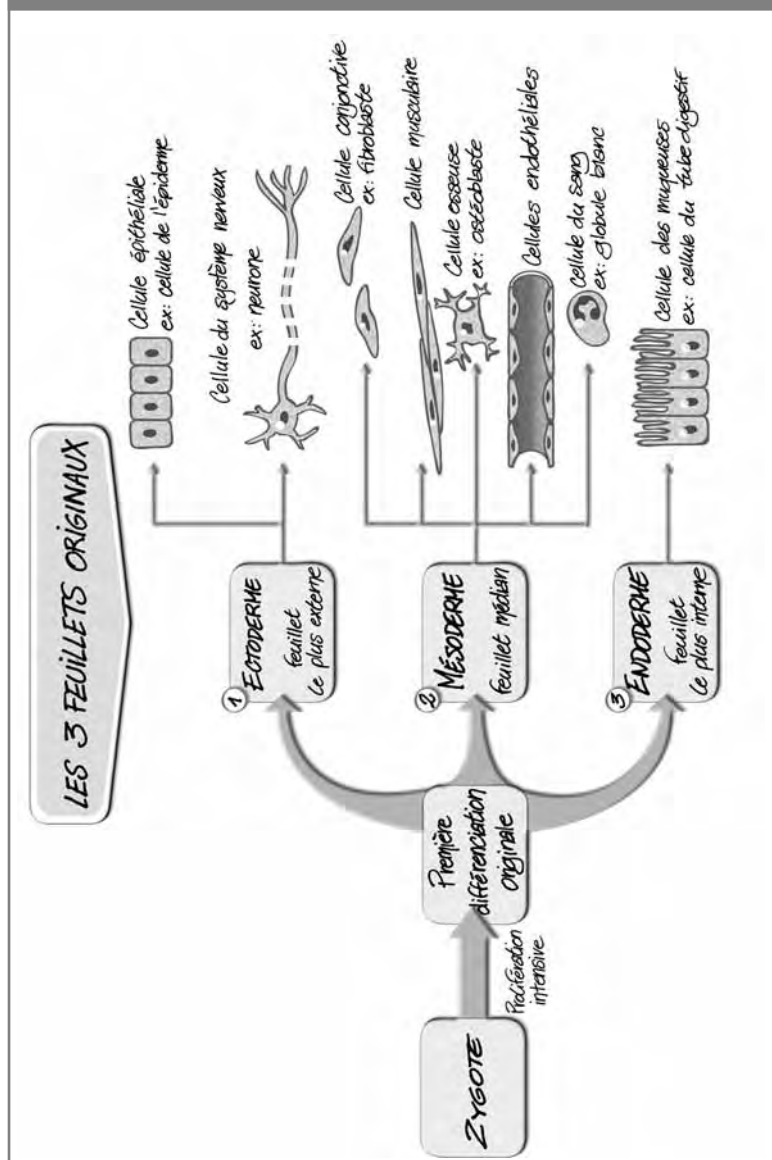
LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

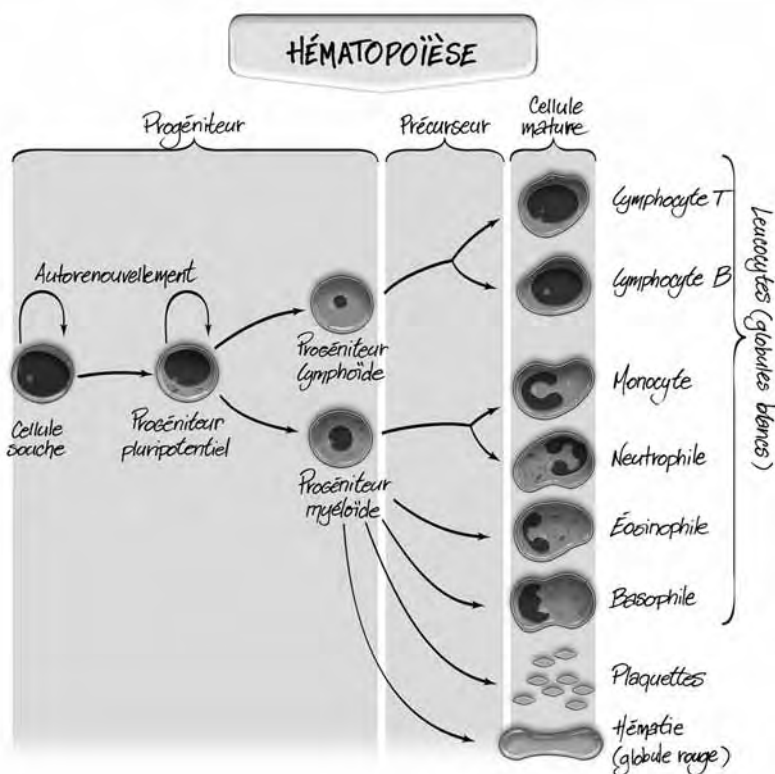
La différenciation cellulaire est, en fait, le mécanisme qui permet la spécialisation cellulaire. Chaque cellule a une place. Chaque cellule possède une fonction qui lui est propre, ainsi qu'une localisation

précise au sein de l'organisme. Les cellules endothéliales, en s'alignant côte à côte, forment par exemple les vaisseaux sanguins et lymphatiques* permettant la circulation des nutriments et de l'oxygène. Le neurone est la cellule hautement spécialisée du système nerveux qui assure la conduite de l'influx nerveux, c'est-à-dire notamment la transmission des commandes du cerveau aux différents muscles du corps. Les lymphocytes B sont les cellules ayant pour rôle de produire des molécules appelées anticorps*, chargées d'assurer la défense de l'organisme contre tout corps étranger (bactérie, virus, molécules...) Cette différenciation apparaît très tôt au cours de l'embryogenèse. Après la première phase de prolifération, la singularisation par spécialisation donne ainsi naissance à trois grands « feuillets » originaux : l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme*. Toutes les cellules seront dès lors caractérisées selon cette toute première différenciation.

Cependant certaines cellules peuvent ne pas se différencier complètement, voire pas du tout. Ce sont les fameuses cellules souches adultes. Leur découverte est très récente. Bien sûr on connaissait déjà depuis quelques années le cas des cellules souches hématopoïétiques, présentes dans la moelle osseuse et capables de donner naissance à l'ensemble des cellules sanguines matures : les globules blancs (lymphocytes, NK, etc.), les globules rouges et les plaquettes. Les cellules matures du sang ont en effet une vie très courte. Par exemple, il faut compter 120 jours pour un globule rouge, une dizaine de jours pour les plaquettes, quelques heures pour les leucocytes* polynucléaires. Ainsi pour répondre aux besoins en oxygène de l'organisme, environ 200 milliards de globules rouges sont générés chaque jour à partir des progéniteurs* et précurseurs* hématopoïétiques, qui représentent des stades de différenciation intermédiaires, entre une cellule souche totipotente et une cellule mature. Pour maintenir cette importante capacité de production de cellules, un équilibre doit exister, dans le cadre d'une hématopoïèse normale, entre la production par division cellulaire des cellules souches totipotentes (c'est ce que l'on appelle « l'autorenouvellement » des cellules souches) et la perte des cellules souches par engagement vers

LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE ORIGINALE





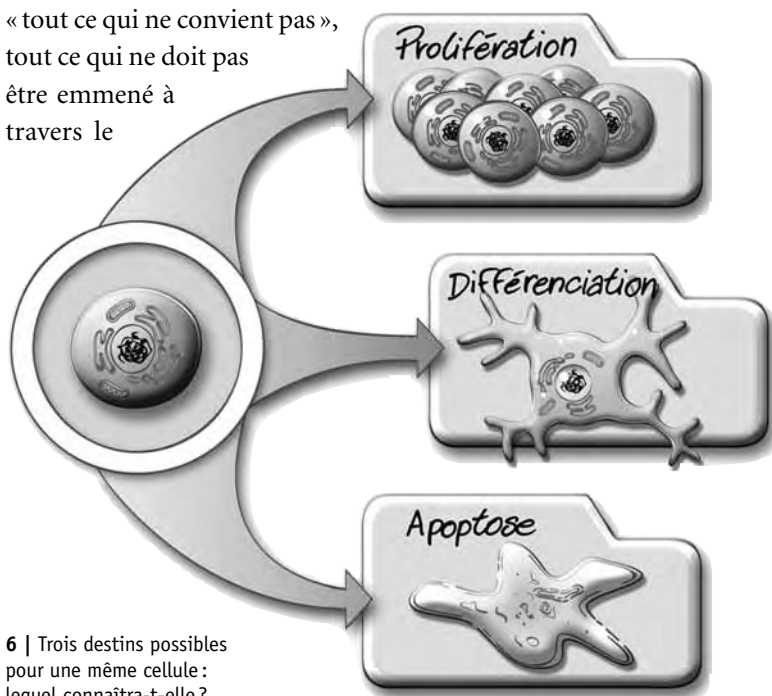
l'une des lignées cellulaires lymphoïdes ou myéloïdes (différenciation). L'existence de ces différents stades de différenciation de la lignée lymphoïde (donnant naissance aux lymphocytes) est également essentielle pour une réponse rapide de défense de l'organisme contre des bactéries ou virus. L'organisme dispose ainsi d'une armée potentielle de cellules immunitaires, en attente et toujours à disposition.

Depuis la fin des années 1990, et en plus de celles responsables de l'hématopoïèse localisées dans la moelle osseuse, des cellules souches chez l'adulte ont été décrites dans pratiquement tous les autres types de tissus et d'organes de l'organisme (sein, prostate, cerveau, etc.). La fonction et le rôle de ces cellules souches en attente (comme dormantes) dans ces différents organes restent soumis à hypothèses,

notamment quant à leur possible implication dans les processus de cancérisation. Nous y reviendrons plus tard.

L'APOPTOSE

L'apoptose, appelée aussi mort cellulaire programmée, intervient également dans la mise en place de l'organisme. Ce mécanisme, qui n'a vraiment été appréhendé que dans la seconde moitié du ^{xx}e siècle permet l'élimination à la fois des cellules en excès (notamment au cours de l'embryogenèse), et des cellules potentiellement dangereuses pour l'organisme. L'apoptose fait ainsi quotidiennement office de « contrôle qualité » pour l'organisme. Elle entraîne la destruction des cellules contenant des chromosomes altérés, après mutation spontanée ou artificiellement provoquée (irradiation, expositions à des produits toxiques, etc.). L'apoptose est clairement une manière d'éliminer « tout ce qui ne convient pas », tout ce qui ne doit pas être emmené à travers le



cycle cellulaire ou tout ce qui est simplement différent de la copie originale. C'est un mécanisme différent du vieillissement (appelé sénescence), ou encore de la nécrose de tissus. Certains effecteurs moléculaires de ce processus sont d'une importance capitale dans la cancérogenèse. C'est le cas de la protéine p53 sur laquelle nous reviendrons longuement.

L'HOMÉOSTASIE

Ces grands processus biologiques (prolifération, différenciation et apoptose), mis en jeu dès l'embryogenèse, sont requis pour le renouvellement des cellules à durée de vie limitée (comme les globules rouges) et la régénération des cellules détruites lors d'une blessure. Une bonne régulation de tous ces mécanismes est à l'origine de l'homéostasie tissulaire, c'est-à-dire de l'équilibre parfait, pour ne pas avoir un excès ou au contraire un déficit de cellules. Une augmentation de la prolifération des cellules doit être immédiatement suivie par une augmentation des cellules entrant en apoptose afin de garder un nombre identique de cellules fonctionnelles au sein d'un organe, et ainsi que cet organe conserve une même taille et une même fonction dans le corps humain. Ces différents processus sont hautement régulés grâce à un dialogue constant entre chacune des cellules constituant un tissu donné. Dans le cadre de l'homéostasie, il n'y a donc pas d'individualisme mais bien une écoute permanente de ce que fait la cellule voisine, et ceci pour le bien de l'organisme tout entier.

Pour communiquer entre elles, les cellules de l'organisme émettent des « signaux » ou messages compréhensibles par chacune d'entre elles, selon leur spécialisation. Par exemple, un message sera de demander aux kératinocytes bordant une plaie de proliférer jusqu'à combler celle-ci et de réparer les tissus endommagés. Cependant, après cicatrisation, le message transmis à ces mêmes kératinocytes sera d'arrêter de se multiplier pour qu'il n'y ait pas un excès de cellules et donc formation d'une « grosseur ». On peut admettre que si le langage a permis



7 | Sans communication entre elles, les cellules sont « perdues » et l'homéostasie ne peut plus être assurée.

la civilisation, les codes et messages biologiques sont à la base de la mise en place des phénomènes biologiques complexes impliqués dans le contrôle de l'homéostasie au sein des organismes multicellulaires.

Synthétisés par les cellules plus ou moins spécialisées, les messages en question sont en fait des molécules biologiques, que l'on appelle encore des « médiateurs », en raison de leur action de « livraison » de messages aux différents types de cellules de l'organisme. Ce sont par exemple les facteurs de croissance, les cytokines ou encore les hormones*. Ces molécules sont spécifiquement reconnues par un système de « récepteurs » qui peuvent être soit accrochés à la surface de la cellule (pour pouvoir répondre promptement à un changement de l'environnement extérieur, ce sont les récepteurs membranaires), soit à l'intérieur de la cellule, dans le noyau même, là où se trouvent toutes les informations génétiques (comme par exemple les récepteurs dits « nucléaires » des hormones). À chaque médiateur correspond un récepteur, un peu comme à chaque clé correspond une serrure. Pour une cellule, la présence (ou l'absence) d'un récepteur (« serrure ») rend d'ailleurs compte de la sensibilité, c'est-à-dire de ses capacités de réponse à un médiateur donné (« clé »). Ce système de récepteurs et de messages est essentiel au contrôle de l'homéostasie, et une dérégulation de l'un ou de l'ensemble de ces mécanismes (prolifération, apoptose,

communications cellules-cellules, interactions moléculaires, etc.) est comme nous allons le voir ensemble, régulièrement observée au cours de la genèse des cancers et de la progression tumorale.

Une meilleure compréhension des différents processus biologiques contrôlant l'homéostasie tissulaire a ainsi permis progressivement de mieux appréhender le développement de ces « amas cellulaires » que sont les tumeurs solides. Ces derniers ne sont d'ailleurs pas uniquement composés... de cellules tumorales ! On distingue ainsi :

1) les cellules tumorales ou cancéreuses proprement dites qui, pour une raison ou une autre, échappent à la masse cellulaire dans sa « normalité », prolifèrent de manière non contrôlée et ne sont plus éliminées par apoptose. Elles acquièrent également parfois la capacité d'essaimer et de migrer vers d'autres tissus sains et sont alors dites « métastatiques » ;

2) les cellules endothéliales, qui sont attirées autour et au sein de la tumeur pour former les vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques, c'est-à-dire la tuyauterie nécessaire aux apports de nourriture et d'oxygène et à l'élimination des déchets ;

3) les cellules du tissu environnant la tumeur (que l'on appelle également le stroma* tumoral). Ce sont par exemple les fibroblastes* qui s'associent à un ensemble de molécules complexes, souvent de grande taille, par exemple les fibres de collagène ou les protéoglycannes* pour former ce tissu tumoral de soutien sur lequel nous reviendrons ;

4) les cellules du système immunitaire comme les lymphocytes ou encore les macrophages impliqués dans la réponse inflammatoire.

Nous savons clairement aujourd'hui que ces différents types de cellules interagissent étroitement entre elles et qu'elles participent d'une manière ou d'une autre, activement ou passivement, au développement et à la croissance de la tumeur. Une meilleure connaissance de chacun de ces différents « acteurs » permet de mieux cerner leurs rôles respectifs dans le déroulement du scénario conduisant au développement tumoral, et cela même si de nombreuses questions restent toujours en suspens.

Essayons donc tout d'abord de définir ensemble ce qu'est une cellule tumorale et comment on peut la caractériser, avant de revenir sur les autres acteurs cellulaires impliqués dans le développement des cancers.

2

La cellule tumorale : portrait d'un affreux...

Qu'est une cellule cancéreuse ? Quelles sont ses caractéristiques essentielles ? Est-ce une cellule qui prolifère ? Une cellule endommagée ? Une cellule capable de vivre en milieu hostile ? Une cellule ayant des envies d'indépendance ? Une cellule qui se balade dans l'organisme ? Une cellule immortelle ? Un peu tout cela à la fois... La cellule tumorale est multiple et complexe, comme nous allons le voir.

LA CELLULE CANCÉREUSE, UNE CELLULE QUI PROLIFÈRE À L'INFINI ?

La cellule cancéreuse a longtemps été uniquement définie comme une cellule qui prolifère à outrance, ne se souciant guère des règles strictes de l'homéostasie tissulaire. Elle semble ignorer tous les mécanismes de contrôle placés sur sa route (comme le « point de restriction » de la prolifération existant en phase G1 et tous les autres points du cycle cellulaire). La cellule tumorale est ainsi capable de se multiplier, de se multiplier encore et encore... On a donc pu à juste titre parler de prolifération « anarchique » des cellules cancéreuses par analogie à nos

systèmes sociopolitiques. Cependant, certaines cellules non tumorales conservent elles aussi la possibilité de se diviser dans l'organisme adulte. Par exemple, certaines cellules de la couche basale de l'épiderme peuvent se multiplier de manière à remplacer régulièrement les cellules mortes des couches superficielles de l'épiderme. Toutefois, une cellule adulte ne peut se diviser qu'un certain nombre de fois. Quand ce nombre est atteint, elle meurt. Obligatoirement.

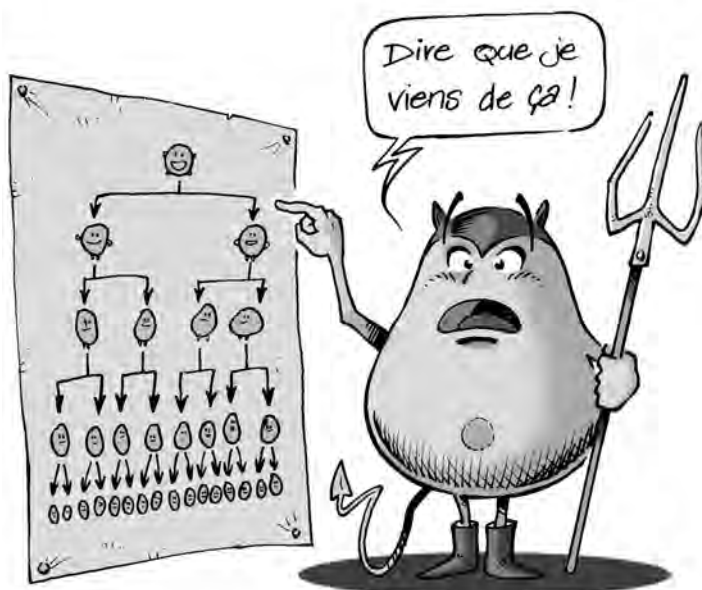
Cette perte de la capacité de division des cellules normales s'appelle la « sénescence cellulaire », en quelque sorte un vieillissement génétiquement programmé des cellules. On sait aujourd'hui qu'il existe à l'extrémité des chromosomes une séquence bien particulière de nucléotides*, qu'on appelle « télomère », dont la longueur diminue progressivement à chaque division cellulaire. Cette perte progressive de nucléotides du télomère régule le nombre de divisions possibles pour une cellule saine donnée. À l'inverse, les télomères de la cellule cancéreuse peuvent garder leur taille intacte grâce à l'activation d'une enzyme de synthèse particulière appelée télomérase, dont le rôle est de remplacer régulièrement les nucléotides manquants. Ce mécanisme « d'immortalisation » cellulaire mis à jour au début des années 2000, est directement impliqué dans le processus de prolifération à l'infini des cellules tumorales. Il permet de maintenir en laboratoire, dans des petites boîtes de plastique stériles et surtout en dehors de leur organisme d'origine, des cellules d'origine humaine quasiment éternelles.

Les premières cellules tumorales cultivées et maintenues en laboratoire ont ainsi été prélevées chez une jeune femme noire de Baltimore (États-Unis) appelée Henrietta Lacks venue consulter très tardivement à l'hôpital pour un cancer du col de l'utérus et chez qui une biopsie avait dû être faite de manière à évaluer le stade d'évolution de la maladie. Malheureusement, cette jeune femme âgée de seulement 31 ans est morte le 4 octobre 1951 sans avoir pu être guérie. Depuis cette date, les cellules tumorales prélevées au cours de la biopsie, baptisées « cellules HeLa » (d'après les deux premières lettres de son prénom et de son nom), sont maintenues en vie dans un milieu de culture nutritif, ou

alors sont « cryopréservées » c'est-à-dire congelées dans de l'azote liquide (-196°C) en présence d'agents protecteurs du froid. Dans les laboratoires, les cellules HeLa, capables de doubler intégralement toutes les 24 heures, ont dépassé depuis bien longtemps les capacités d'un seul corps humain ! Les cellules de cette jeune mère de famille, qui n'avait jamais voyagé au-delà de Baltimore, sont aujourd'hui présentes dans la majorité des laboratoires du monde (États-Unis, Chine, Europe, Australie, etc.), sous la forme d'un tout petit tube dans ce que l'on appelle une « banque » de lignées cellulaires. De façon générale, des cellules tumorales ont été isolées de différentes tumeurs et de toute origine tissulaire (sein, rein, prostate, etc.). Elles représentent des outils très utiles pour les chercheurs, notamment pour tester des molécules anticancéreuses avant les essais* sur l'animal puis sur l'Homme.

UNE CELLULE ENDOMMAGÉE ?

Si l'on regarde le noyau d'une cellule tumorale de plus près, on s'aperçoit qu'elle présente un certain nombre de défauts au sein même de son matériel génétique. Au moment de la mitose, l'ADN qui porte l'ensemble des informations permettant la construction d'un individu s'organise sous forme de 23 paires de chromosomes, soit 46 chromosomes. L'établissement d'un caryotype* – c'est-à-dire de la carte de l'ensemble des chromosomes – permet de mettre en évidence les anomalies chromosomiques qui peuvent être présentes à très grande fréquence dans une cellule tumorale. Ce sont par exemple des remaniements numériques : la cellule tumorale peut posséder un chromosome en moins comme dans les cas des monosomies (perte d'un chromosome), ou alors un ou plusieurs chromosomes en plus comme dans les cas de trisomies (un chromosome en trois exemplaires au lieu de deux) et les cas de tétrasomies (quatre exemplaires). On parle également alors « d'anomalies de la ploïdie » (ou aneuploïdie) car le génome tumoral ne contient plus 46 chromosomes ($2n$, diploïdie) mais 23 (n , haploïdie) ou 69 ($3n$, triploïdie) ou encore 92 ($4n$, tétraploïdie) chromosomes.



8 | Quelques remaniements génétiques, et voilà qu'un intrus apparaît dans une lignée cellulaire « normale »...

D'autres remaniements concernent la structure même des chromosomes des cellules tumorales. Les translocations chromosomiques c'est-à-dire des échanges de fragments de chromosomes sont par exemple systématiquement associées avec les leucémies et la plupart des lymphomes. Les remaniements chromosomiques peuvent parfois entraîner une perte de matériel génétique (anomalies de taille des chromosomes). Le développement tumoral est alors favorisé si l'ADN perdu contient des gènes* « suppresseurs de tumeurs » tels que les anti-oncogènes sur lesquels nous reviendrons plus tard. L'établissement des caryotypes est un examen réalisé pour l'étude et le diagnostic des leucémies.

Au sein de la séquence de l'ADN des cellules tumorales, des anomalies plus fines de structure peuvent être mises en évidence grâce à des

techniques biochimiques permettant d'accéder à l'échelle moléculaire, telles que la PCR (*polymerase chain reaction*). Une cellule tumorale peut ainsi présenter plusieurs copies d'un même gène (phénomène de l'amplification génique) ou alors présenter des erreurs de séquence de l'ADN, c'est ce que l'on appelle plus généralement des mutations. Le changement d'un seul nucléotide au sein de l'ADN peut ainsi entraîner des conséquences catastrophiques pour le devenir de la cellule. Cependant, il faut savoir que des mutations, simples erreurs de « parcours » lors de la réplication de l'ADN ou induites par des agents particuliers (les cancérogènes et mutagènes* sur lesquels nous reviendrons), arrivent quotidiennement dans l'ADN de toutes nos cellules. Ces dommages de l'ADN sont majoritairement et fort heureusement, éliminés lors des différents points de contrôle du cycle cellulaire et cela notamment grâce aux enzymes dites de « réparation de l'ADN ». En touchant le cœur même de la cellule, ces mutations spontanées et induites sont caractéristiques des cellules cancéreuses et sont souvent considérées comme le point de départ du processus tumoral.

UNE CELLULE CAPABLE DE VIVRE EN MILIEU HOSTILE ?

Une autre des particularités de la cellule tumorale, largement décrite, est sa capacité à produire les molécules dont elle a besoin pour survivre et se multiplier. On parle d'autocrinie (du grec « krinein », sécréter) car elle synthétise des substances comme les facteurs de croissance, qui lui permettent de se suffire à elle-même. La cellule cancéreuse est en fait capable de mettre en place les systèmes de synthèse de facteur de croissance (et de leurs récepteurs spécifiques) qui lui permettront de passer sans entrave le point de restriction de la phase G1, et ne plus dépendre des autres cellules – saines – de l'organisme, spécialisées dans ces synthèses. Les cellules tumorales peuvent dès lors se multiplier pour former un amas cellulaire comme dans le cas des tumeurs solides (qui représentent plus de 85 % des cancers diagnostiqués). Cependant, lorsque cet amas de cellules atteint un certain volume (supérieur à 1 mm³), il se voit menacé d'asphyxie et consécutivement de nécrose

(c'est-à-dire de mort) car son centre s'éloigne petit à petit des sources d'oxygène et de nutriments que sont les vaisseaux sanguins.

Cependant, dans certaines cellules tumorales, ce manque d'oxygène ou « hypoxie* » entraîne une suite de réactions moléculaires lui permettant de s'adapter à cet environnement très difficile. Le gène HIF-1 (pour *hypoxia inducible factor* ou facteur inductible par l'hypoxie) est par exemple l'un des gènes typiquement activés au cours de cette étape du développement d'une tumeur solide. Il va à son tour entraîner l'activation en cascade d'autres gènes tels que ceux de l'érythropoïétine (plus connue sous le nom d'EPO, qui permet la multiplication des cellules sanguines et donc l'apport en l'oxygène) ou encore de molécules impliquées dans la croissance des vaisseaux nourriciers comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sur lequel nous allons revenir. Les capacités de la cellule tumorale à s'adapter aux conditions difficiles sont impressionnantes, et rappellent les capacités d'adaptation et de plasticité des cellules embryonnaires.

9 | Même dans un environnement hostile, la cellule cancéreuse trouve toujours le moyen de respirer.



UNE CELLULE AYANT ENVIE DE CHANGER DE CARRIÈRE ?

Nous avons vu ensemble que la différenciation cellulaire permet la spécialisation. Les cellules présentes dans un tissu donné ont toutes une fonction particulière. Or, au sein d'une tumeur, les cellules tumorales

présentent des « troubles » de la différenciation. Si les cellules des tumeurs bénignes sont généralement bien différenciées et ont une organisation qui rappelle l'architecture de leur tissu d'origine, la différenciation des cellules au sein des tumeurs malignes est en revanche fortement variable. Parfois même, les cellules tumorales présentent une absence totale de tout critère de différenciation pouvant les rattacher à leur tissu d'origine, avec de grandes variations de taille et de forme de noyau ainsi que des aberrations au sein du cytoplasme : on parle alors de tumeur anaplasique. La « dédifférenciation » des tumeurs par rapport à leurs tissus « d'origine » peut apparaître très progressivement, c'est-à-dire résulter de l'acquisition de différents caractères de malignité, notamment au cours des mitoses de plus en plus nombreuses et anormales. On peut considérer que cette progression est liée à l'accumulation par la cellule tumorale initiale (on parle de « clone ») d'une succession d'anomalies génétiques (chromosomes surnuméraires, fusion de gènes...). À l'inverse, certaines tumeurs peuvent parfois acquérir de nouvelles caractéristiques normalement liées à la différenciation cellulaire, comme la kératinisation des carcinomes de la peau (où l'on voit l'apparition d'amas de filaments de kératine à l'intérieur des tissus internes).

Avec un doigt d'anthropomorphisme, il est alors facile de dire qu'une cellule cancéreuse agit uniquement dans son propre intérêt, au lieu d'œuvrer pour le bien de la communauté, c'est-à-dire de l'organisme tout entier. Elle se multiplie et se développe pour former un amas cellulaire plus ou moins organisé, plus ou moins différencié que l'on appelle la tumeur. Malgré ces troubles de la différenciation, les cellules tumorales ne sont pas reconnues comme étrangères par le système immunitaire qui semble alors altéré ou inefficace. Ce mécanisme « d'échappement* tumoral » est encore bien mal compris.

UNE CELLULE BAROUDEUSE ?

Une autre caractéristique de la cellule tumorale est sa capacité à migrer pour envahir des tissus différents de ceux dont elle est

originaire. Les cellules d'une tumeur de sein sont ainsi capables de migrer via la circulation sanguine ou lymphatique dans d'autres structures ou organes, comme les ganglions lymphatiques, le poumon ou encore les os. C'est le processus de métastase. En quoi consiste-t-il ? Premièrement, la cellule tumorale se détache de la structure en place, la tumeur primaire. Cette perte de cohésion, ou « levée d'inhibition de contact », semble due à la disparition de molécules dites d'adhérence, qui sont des points d'ancrage maintenant les cellules attachées les unes aux autres dans un même tissu.



10 | La cellule cancéreuse a pris le goût de se balader. C'est bien là notre problème.

Les cellules tumorales sont alors capables d'envahir l'espace environnant, puis de pénétrer dans un vaisseau sanguin ou lymphatique (selon un phénomène que l'on appelle intravasation*). De là, les cellules sont emportées par le flot sanguin (ou lymphatique) et vont s'arrêter dans l'un des organes irrigués qu'elles rencontrent (majoritairement le foie, le poumon ou la moelle osseuse). Elles sortent de ce vaisseau selon un phénomène que l'on appelle « l'extravasation* » pour donner

naissance à une ou plusieurs tumeurs secondaires, les métastases. Au niveau de leur nouveau site d'installation, certaines de ces cellules tumorales peuvent, à leur tour, stimuler les cellules endothéliales pour former de nouveaux vaisseaux nécessaires à leur alimentation. À l'inverse, d'autres cellules tumorales métastatiques ne possèdent pas ce pouvoir « angiogène » et restent en attente, comme dormantes, pendant de nombreuses années, ce qui peut d'ailleurs expliquer que des métastases apparaissent quelques années après l'enlèvement d'une tumeur primaire. Nous reviendrons plus en détail sur ces caractéristiques essentielles des cellules cancéreuses acquises au cours des différentes étapes du développement tumoral.

UNE CELLULE SOUCHE ?

Certaines des caractéristiques de la cellule tumorale (capacités de prolifération, d'autorenouvellement à l'infini, de capacité de différenciation) la rapprochent d'un type de cellule bien particulier et très en vogue à l'heure actuelle, la cellule « souche ». Et si le cancer dérivait d'une cellule souche ? C'est l'une des hypothèses nouvellement explorée par nombre de chercheurs à travers le monde.

Qu'est ce qu'une cellule souche ? Par définition, une cellule souche est une cellule possédant des capacités d'autorenouvellement (c'est-à-dire de division à l'identique) et des capacités à donner naissance, par des étapes de divisions et différenciations successives, à une multitude de cellules matures différenciées. Un peu comme une cellule embryonnaire (cf. le zygote initial) ! On a donc supposé que les capacités d'autorenouvellement des cellules souches permettraient notamment un repeuplement continu du tissu dans lequel elles se trouvaient. Ainsi depuis des années (en fait, depuis 1917 et les expériences d'Arthur Pappenheim de transplantation de moelle osseuse chez la souris irradiée), on connaît l'exemple des cellules souches impliquées dans l'hématopoïèse, et responsables de la production continue et hautement contrôlée des cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes). Au début des années 1990, on s'est rendu compte lors des

prélèvements de tumeurs (biopsies) que des cellules souches adultes et des progéniteurs (qui sont des intermédiaires de différenciation) existaient dans pratiquement tous les tissus du corps humain (sein, prostate, cerveau, etc.) ! La découverte de ces cellules souches dans les tumeurs a ainsi amené des chercheurs à se demander si elles ne consistaient pas, en quelque sorte, en des « cancers dormants » qui pourraient être soumis à des événements « inducteurs » de cancer, et des événements « inhibiteurs de cancer », en équilibre fragile au sein de l'organisme. C'est la théorie des « cellules souches tumorales » capables de générer les cancers. Cette hypothèse pourrait, il est vrai, rendre compte de la grande hétérogénéité et de la diversité des origines tissulaires des cancers. Elle pourrait également expliquer en partie pourquoi les cancers ne sont pas égaux devant une réponse à un traitement tel que la chimiothérapie qui ne s'attaque qu'aux cellules qui prolifèrent activement et donc qui n'aurait que peu d'effet sur des cellules souches dormantes. Le phénomène de dormance des cellules souches constitue toujours une énigme non résolue à ce jour.



11 | Cellule souche, nouvelle star des medias... et des laboratoires.

Nous pouvons dire clairement aujourd'hui que le cancer est bien une maladie des cellules. C'est ce que l'on appelle la théorie cellulaire du cancer, désormais acceptée après des siècles de questionnements. Cependant, l'origine clonale du cancer est toujours débattue : est-ce une cellule différenciée unique qui devient « folle » ou une cellule souche qui se « réveille » ? Ou bien trouve-t-on les deux types d'évolution ? Ces questions restent posées. Ce que nous savons en revanche avec certitude, c'est que ces cellules différentes n'agissent pas seules. Elles développent en réalité des stratégies complexes pour favoriser leur propre croissance en dépit de l'organisme entier, et cela en développant des interactions privilégiées avec les cellules saines qui l'entourent : les cellules endothéliales, les cellules stromales et aussi les cellules immunitaires.

3

Des seconds rôles d'importance

Comme nous l'avons vu précédemment, la cellule tumorale a des caractéristiques qui lui sont propres et qui la distinguent nettement de la cellule saine. À toutes ces caractéristiques, il faut ajouter la capacité à interagir avec les cellules voisines, comme les cellules endothéliales, les cellules stromales ou encore les cellules immunitaires, et parfois même à modifier leurs comportements. Les cellules « saines » de l'environnement tumoral sont donc pour cette raison des personnages actifs, des seconds rôles d'importance dans le scénario qui se joue pour la mise en place d'une tumeur au sein d'un organisme.

LES CELLULES ENDOTHÉLIALES : UN BESOIN D'IRRIGATION...

Le prix du meilleur second rôle dans le développement des tumeurs revient sûrement à la cellule endothéliale. Durant les neuf mois de mise en place de l'organisme, la cellule endothéliale, issue de la différenciation de cellules précurseurs du mésoderme initial, a pour but de former des vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Placées côte à côte, les cellules endothéliales constituent la « tuyauterie » assurant l'irrigation des tissus

et organes selon un processus que l'on appelle la vasculogenèse*. La nécessité d'un tel système vasculaire est évidente pour l'organisme pluricellulaire : distribuer nutriments et oxygène à l'ensemble des tissus et des organes, puis éliminer les déchets issus du métabolisme. Ces deux réseaux de vaisseaux couvrent l'ensemble de l'organisme du cœur au doigt de pieds, en passant par le cerveau, l'estomac, le foie, les reins, etc. Nous avons tous en mémoire ces représentations de corps humains en coupe, avec les vaisseaux rouges pour les artères, apportant l'oxygène et les nutriments, les vaisseaux bleus pour les veines, qui éliminent ce que l'on appelle les déchets, et les vaisseaux jaunes qui transportent la lymphe*. De la même manière, la tumeur a besoin pour se développer, de mettre en place ces différents réseaux de vaisseaux pour permettre l'acheminement de la nourriture, l'oxygénation des tissus et l'élimination des déchets. Par ailleurs, cette « tuyauterie », comme nous le reverrons, est indispensable à la circulation des cellules tumorales lors du phénomène de métastase. La formation de nouveaux vaisseaux (ou néovascularisation) à partir des vaisseaux déjà existants constitue le phénomène d'angiogenèse* lorsqu'elle concerne la mise en place de nouveaux vaisseaux sanguins, et de lymphoangiogenèse lorsqu'elle concerne la néoformation de vaisseaux lymphatiques. L'angiogenèse n'est cependant pas uniquement liée à un processus tumoral. C'est en effet un phénomène qui peut être particulièrement important et indispensable lors de certains processus physiologiques tels que la cicatrisation tissulaire ou encore l'implantation du placenta. Par ailleurs, d'autres pathologies que le cancer présentent également des phases de néovascularisation. Ainsi il y a angiogenèse dans certaines affections oculaires graves (comme la dégénérescence maculaire) et dans des maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde.

Pour revenir au cancer, le développement de la vascularisation peut se faire autour de la tumeur (péritumorale) ou au sein de la tumeur (intratumorale) dans le cas de la croissance des tumeurs des tissus solides. Par définition, l'angiogenèse se divise en plusieurs étapes : d'abord la prolifération des cellules endothéliales ou de leurs précurseurs, puis

l'invasion de ces cellules hautement spécialisées à travers les tissus jusqu'à l'amas de cellules tumorales, et enfin la morphogenèse, c'est-à-dire la formation des vaisseaux proprement dits.

Cette mise en place d'un système vasculaire organisé est essentielle à la survie des cellules tumorales. Par la complexité de sa mise en place, l'angiogenèse représente dans la majorité des cas un stade avancé de la tumeur solide et, de ce fait, constitue un facteur pronostique dans diverses tumeurs, notamment les cancers du sein, du rein, du côlon, du cerveau ainsi que dans les cas de mélanomes. Le taux de récidence (c'est-à-dire de nouvelles apparitions de tumeurs) est généralement plus élevé pour les tumeurs fortement vascularisées que pour les tumeurs faiblement vascularisées. En fait, ces néovaisseaux sont les voies de migration empruntées par les cellules tumorales pour se disperser et se disséminer dans l'ensemble de l'organisme. À l'heure actuelle et nous y reviendrons, c'est bien cette dispersion des cellules tumorales que nous ne savons toujours pas soigner ou que nos traitements actuels peinent à bloquer.

L'observation du phénomène de l'angiogenèse n'est pourtant pas récente. En effet, sans comprendre ni les mécanismes, ni les intervenants dans ce phénomène et alors que le concept même de « cellule » n'existait pas encore, les différents « traités sur le cancer » nous relatent que certains médecins avaient déjà observé, il y a bien longtemps, la présence de ces vaisseaux autour des tumeurs solides. En 1614, Ambroise Paré, le père de la chirurgie moderne, parlait ainsi « d'animal-tumeur » ayant des jambes et des pieds pour décrire une tumeur du sein et les néovaisseaux qui l'entouraient. Le chirurgien Pierre Dionis parlait quant à lui en 1693 de tumeurs présentant « des expansions en pattes d'écrevisses » pour décrire une vascularisation péritumorale. Cependant, l'importance de l'angiogenèse dans la cancérogenèse sera un phénomène encore longtemps sous-estimé et les mécanismes cellulaires et moléculaires en jeu resteront largement méconnus jusqu'au ^{xx}e siècle. En 1891, Arthur Rimbaud, alors âgé de 37 ans, faisait référence dans les dernières lettres qu'il écrivit à sa sœur, aux

symptômes d'un ostéosarcome du genou qui le faisait atrocement souffrir, mais qu'il confondit avec de simples varices, en raison des veines dilatées qu'il observait autour de la tumeur. Il mourra quelques mois plus tard des métastases de ce cancer « caché » qui s'était généralisé par dispersion des cellules tumorales.

Dans la seconde moitié du ^{xx}e siècle, les avancements rapides de nos connaissances sur les mécanismes de la vasculogenèse et de l'angiogenèse ont permis d'identifier toute une série de molécules concourant au contrôle de la formation, de la maturation et du remodelage du système vasculaire normal et pathologique. Nous savons désormais que l'angiogenèse n'est pas contrôlée par un seul facteur mais bien par une batterie de molécules qui sont soit des inhibiteurs de l'angiogenèse (facteurs antiangiogéniques), soit des inducteurs de l'angiogenèse (facteurs proangiogéniques), en équilibre dans l'organisme. On parle généralement de « switch angiogénique » lorsqu'il y a déclenchement du processus d'angiogenèse, dû par exemple à un excès de molécules proangiogéniques ou alors à une perte de molécules antiangiogéniques. Nous reviendrons plus en détail sur ce mécanisme. Ces différentes molécules sont produites par les cellules normales (cellules endothéliales, stromales ou immunitaires), ou alors par les cellules tumorales elles-mêmes.

Parmi les facteurs proangiogéniques qui sont sécrétés par les cellules tumorales, citons bien sûr le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), qui entraîne la prolifération des cellules endothéliales (activité mitogène) et leur activation pour former les néovaisseaux (activité angiogénique proprement dite). On trouve souvent des taux élevés de VEGF dans le sérum de certaines patientes atteintes de cancer du sein ou dans les urines de malades atteints de cancer de la vessie. Le FGF-2 (*fibroblast growth factor*) par exemple exerce également un puissant effet mitogène, angiogène et aussi chimiotactique (c'est-à-dire attractif) sur les cellules endothéliales. Il agit également sur les cellules du stroma (comme les fibroblastes) et les cellules musculaires lisses qui sont responsables de la cohésion des vaisseaux sanguins. À l'heure actuelle,

ces différents médiateurs de l'angiogenèse représentent des cibles* de choix dans les traitements anticancéreux.

Finalement, nous savons que l'angiogenèse est nécessaire à la croissance tumorale mais n'est pas suffisante par elle-même pour permettre le développement d'un cancer. Ainsi de nombreuses tumeurs pourtant bénignes sont hypervascularisées (par exemple, les adénomes cortico-surrénaux). À l'inverse, certaines tumeurs peuvent évoluer pratiquement sans aucune angiogenèse : c'est le cas de toutes les leucémies. Cela est d'importance notamment au niveau de l'approche thérapeutique : on ne soignera pas de la même manière les différents types de cancer.

CELLULES DU STROMA ET DE L'ENVIRONNEMENT TUMORAL

On a longtemps cru que les cellules saines environnant la cellule tumorale originelle n'étaient que des acteurs passifs dans le développement tumoral. Comme nous l'avons vu dans le cas des cellules endothéliales, les cellules tumorales peuvent également détourner des cellules saines dites conjonctives de leur fonction originale pour qu'elles « travaillent » selon leurs intérêts. C'est ce que l'on décrit en général comme la réaction « stromale » des tumeurs solides. Un tissu de soutien appelé « stroma » se forme progressivement autour de la tumeur, il contient à la fois des cellules conjonctives normales (fibroblastes essentiellement), des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et aussi un ensemble de molécules plus ou moins complexes comme les fibres de collagène ou encore les protéoglycannes.

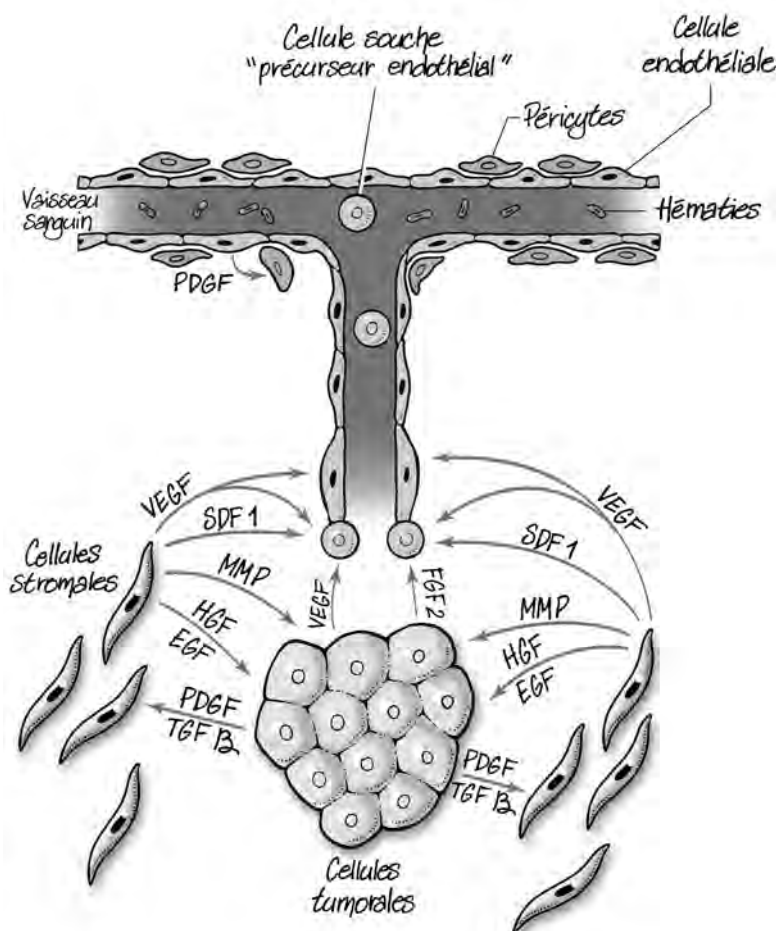
Les fibroblastes sont des cellules également issues du mésoderme initial, spécialisées dans la synthèse de la matrice extracellulaire* (c'est-à-dire globalement de toutes les substances entourant les cellules). Ces cellules, véritables artisans maçons, participent à la construction des différents tissus de l'organisme. On sait aujourd'hui que les fibroblastes contribuent également de manière active au développement des tumeurs épithéliales solides. Ils produisent par exemple de nombreuses molécules comme le FGF-2, le PDGF (*platelet derived growth factor*) le

TGFB (*transforming growth factor beta*) ou encore le SDF-1 (*stromal derived factor 1*). Ces molécules agissent directement sur les cellules tumorales et peuvent favoriser leur transformation tumorale (acquisition de nouvelles fonctions) mais également leur comportement invasif.

Le tissu de soutien formé autour de la tumeur est un tissu où s'accumulent également des molécules complexes dont notamment les protéoglycannes, essentiellement de type héparane sulfate. Ces molécules sont constituées de deux parties : une partie protéique (assemblage d'acides aminés*) et une partie linéaire glycanique (assemblage de sucres). Attachés à la surface des cellules ou carrément libérées dans l'environnement cellulaire, les protéoglycannes sont des éléments régulateurs majeurs de l'angiogenèse et des phénomènes de migration cellulaire. Étant chargés très négativement en raison de leur chaîne de sucres présentant des résidus sulfatés, ils peuvent lier de nombreuses molécules actives comme le VEGF ou le FGF-2, qui sont largement libérées dans l'environnement tumoral. Ces protéoglycannes agissent alors comme des réservoirs « mobiles » de molécules angiogéniques ou mitogènes pour la tumeur en formation en les stockant ou simplement en les stabilisant à proximité des cellules.

Les fibroblastes participent également activement au processus de migration des cellules cancéreuses. En effet, ils produisent spécifiquement des enzymes « de dégradation » favorisant le passage des cellules tumorales dans les vaisseaux néoformés. Ces enzymes sont par exemple les collagénases de type IV, l'activateur de plasminogène ou encore les MMP (*matrix metalloproteases*). Le taux de synthèse et l'expression de ces différents types d'enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire sont très souvent augmentés dans les tumeurs métastatiques. On sait par ailleurs que les MMP jouent un rôle majeur dans le développement des tumeurs en libérant brutalement dans l'espace péritumoral une très grande quantité de molécules initialement inactives lorsque liées à des éléments de la matrice extracellulaire.

D'autres cellules du stroma comme les péricytes ou les cellules musculaires interviennent dans l'établissement de l'édifice « tumeur », notamment en entourant les vaisseaux sanguins. Cette dernière est alors renforcée et peut se développer de manière plus rapide.



12 | Les cellules cancéreuses déploient une impressionnante batterie moléculaire pour permettre à la tumeur de se développer.

LES CELLULES IMMUNITAIRES : DES GARDIENS DÉBORDÉS ?

Le système immunitaire est le principal système de défense de l'organisme. Il est chargé d'éliminer les cellules anormales (endommagées ou trop vieilles) ou étrangères à l'organisme (virus, bactéries ou greffon) en utilisant des stratégies de défense et de sécurité, sur plusieurs niveaux (production d'anticorps*, digestion par des cellules spécialisées comme les macrophages, etc.). Le système immunitaire est en fait composé d'un ensemble de cellules (lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques, etc.) qui lui sont propres et qui ont toutes des fonctions bien précises. Dans le développement des cancers, on a supposé qu'il pouvait y avoir une déficience ou encore un débordement de ce système de sécurité devant le phénomène de cancérisation : c'est ce qu'on a appelé « l'échappement tumoral ».

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer ce phénomène. Typiquement, il apparaît que les cellules tumorales diminuent, à leur surface, le nombre de molécules de CMH de classe I, qui sont des récepteurs des lymphocytes T (T pour tueurs) chargés de l'élimination des cellules « différentes ». Elles peuvent également produire des substances comme l'interleukine 10 ou le TGF, qui empêchent la maturation et l'activation de ces mêmes lymphocytes T, qui demeurent alors inefficaces (on les dits naïfs). Les cellules tumorales peuvent aussi parfois se « cacher » physiquement, en se recouvrant progressivement de protéines non spécifiques circulantes telles que la fibrine qui est naturellement présente dans le sang. Sous leur manteau de fibrine, les cellules tumorales passent alors complètement inaperçues parmi les cellules du sang et échappent ainsi aux « sentinelles » du système immunitaire que sont les lymphocytes T.

Par ailleurs, différentes données sont venues mettre en évidence le rôle du système immunitaire dans la limitation de la croissance tumorale. Ainsi, chez les sujets dits « immunodéprimés », ceux dont le système immunitaire est devenu inefficace comme les patients atteints du SIDA, on a pu observer une plus haute incidence de certains cancers. Par ailleurs, les cellules immunitaires telles que les lymphocytes et les macrophages sont souvent retrouvées dans l'environnement proche de

cellules tumorales lorsqu'elles prolifèrent activement. Les cellules immunitaires constituent alors ce qu'on appelle « l'infiltrat inflammatoire ». Elles sont en effet capables de sortir des systèmes vasculaires (sang, lymphe) pour venir au contact de la tumeur. Certaines de ces cellules immunitaires sont de véritables usines à production de molécules de signalisation telles que les interleukines, l'interféron gamma ou encore le TNF alpha (*tumor necrosis factor alpha*). On parle même parfois « d'orage cytokinique » pour décrire le chaos résultant de cette surproduction de molécules autour d'une tumeur en développement. Il a été clairement montré que les cellules NK (*Natural Killer*) sont capables de détruire directement les cellules tumorales, et par là-même de réduire quelque peu la progression tumorale. Certaines stratégies thérapeutiques ont d'ailleurs essayé de « booster » ce type de réponse immunitaire pour lutter contre la progression tumorale. Sans grand succès pour l'instant.

De nombreuses questions restent cependant malheureusement sans réponse concernant le rôle précis du système immunitaire dans la carcinogenèse*. Protecteur, en empêchant le développement des tumeurs naissantes ? Ou bien activateur, en favorisant la prolifération des cellules tumorales et leur migration dans le phénomène de métastase ? Comment les cellules cancéreuses réussissent-elles à berner le système immunitaire censé protéger l'organisme ? Comment parviennent-elles à utiliser ce système immunitaire à leur propre compte ? Rien n'est encore très clair.

Une meilleure connaissance des interactions entre la cellule tumorale et les différentes catégories de cellules saines voisines permettra sans aucun doute de mieux comprendre les étapes du développement tumoral, c'est-à-dire de comprendre comment elles passent de l'état d'amas de cellules à celui de cellules agressives capables d'envahir l'ensemble de l'organisme. La cellule tumorale met en fait en œuvre des stratégies complexes, qui échouent souvent, mais qui progressivement finissent par se mettre en place. Avant de décrire ensemble ces différentes phases du développement tumoral, nous allons reprendre l'histoire au début : la genèse de la cellule tumorale.

4

À la recherche des causes du cancer : les gènes « inducteurs » et les gènes « suppresseurs » de tumeurs...

Après des siècles de questionnements, nous savons aujourd'hui que le cancer est bien une maladie des cellules, plus précisément une maladie qui touche le cœur de la cellule, « son noyau », son processeur. Là où tout est écrit et programmé : l'ADN.

On peut globalement considérer que nous possédons 30 000 gènes dans chacune des cellules de chaque organe du corps humain. Cependant, seulement 10 % de ces gènes seraient impliqués dans la cancérogenèse. Ces gènes particuliers peuvent être classés en deux grandes catégories : les oncogènes et les antioncogènes (encore appelés gènes « suppresseurs » des tumeurs). La découverte de ces gènes a bien évidemment été une découverte majeure pour la recherche médicale et scientifique. On pensait alors qu'elle allait enfin permettre de répondre à la question « quelle est la différence entre une cellule normale et une cellule cancéreuse ? » ou encore « pourquoi les cellules prolifèrent-elles de manière anarchique au contraire des cellules normales ? ». Évidemment, cela s'est révélé plus complexe... comme bien souvent dans les sciences du vivant. Néanmoins ce fut une avancée de taille dans notre

compréhension de la progression tumorale et aussi de certains échecs thérapeutiques.

Dans chaque cellule du corps humain, chaque gène existe sous forme de deux allèles (c'est-à-dire de deux copies). Dans le cas des gènes « inducteurs de tumeur », une mutation sur un seul allèle entraîne la conversion de la forme normale dite « proto-oncogène » en « oncogène » actif, lequel est alors capable de transformer la cellule et d'induire le processus de cancérogenèse. L'oncogène donne ainsi naissance à une protéine qui est active en permanence, ignorant toutes les formes de régulation en place. Un oncogène est toujours « dominant » sur le proto-oncogène et l'activation d'un oncogène est ce que l'on appelle une mutation de « gain de fonction ».

Au contraire, les gènes suppresseurs de tumeur ou antioncogènes sont « récessifs », c'est-à-dire que plusieurs mutations (au minimum deux) conduisant à l'inactivation des deux allèles en même temps sont nécessaires pour obtenir la transformation tumorale d'une cellule. L'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur représente donc une mutation dite « de perte de fonction ». Environ 50 proto-oncogènes ont été décrits jusqu'à présent. Ils participent à la vie normale de la cellule saine et sont impliqués dans les processus tels que la prolifération, l'apoptose ou encore la différenciation cellulaire. Ils codent par exemple pour des facteurs de croissance, les récepteurs de ces derniers, des protéines cytoplasmiques impliquées dans la transduction du signal (c'est-à-dire dans la transmission du message biologique) jusqu'au noyau. À l'heure actuelle, une vingtaine de gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés. Ils sont majoritairement impliqués dans les phénomènes de réparation de l'ADN et régulent négativement le cycle cellulaire.

ACTIVATION DES ONCOGÈNES

C'est un scientifique français, Dominique Stehelin, qui en 1976 a décrit pour la première fois les oncogènes. Avec ses collaborateurs, il a en fait mis en évidence au sein du génome d'un rétrovirus (le

**Exemples de quelques uns des oncogènes identifiés à ce jour
et classés suivant leurs fonctions et localisations**

Familles	Oncogènes	Fonction
Facteurs de croissance	hst-1	Facteur de croissance de type FGF (fibroblast growth factor)
	int-1	Protéine de la matrice
	int-2	Facteur de croissance de type FGF
	sis	Chaîne β du PDGF (Platelet derived growth factor)
Récepteurs membranaires de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase	erb-1/EGFR	Récepteur de l'EGF (epidermal growth factor)
	met	Récepteur de l'HGF (hepatocyte growth factor)
	kit	Récepteur du SCGF (stem cell growth factor)
	fms	Récepteur du CSF-1 (colony stimulating factor)
	erb2/neu	Récepteur de l'héréguline
	trk	Récepteur du NGF (nerve growth factor)
Protéines de transduction des signaux de type protéines G	h-ras	GTPase de couplage entre les récepteurs et les enzymes cytoplasmiques
	k-ras	GTPase de couplage entre les récepteurs et les enzymes cytoplasmiques
	n-ras	GTPase de couplage entre les récepteurs et les enzymes cytoplasmiques
Kinases cytoplasmiques	raf, mos, pim	Sérine-thréonine protéine kinases
	fyn, src, hck, fps, fgr, bcr-abl	Tyrosine protéine kinases
Facteurs de transcription	c-myc, n-myc, fos, ets, rel, jun, myb, rel, cbl	Facteurs de transcription (se liant à l'ADN)
Protéines mitochondriales impliquées dans la régulation de l'apoptose	bcl-2, bcl-xl, A1, mcl1	Facteurs anti-apoptotiques
	bax, bad, bok, bim, hrk	Facteurs pro-apoptotiques

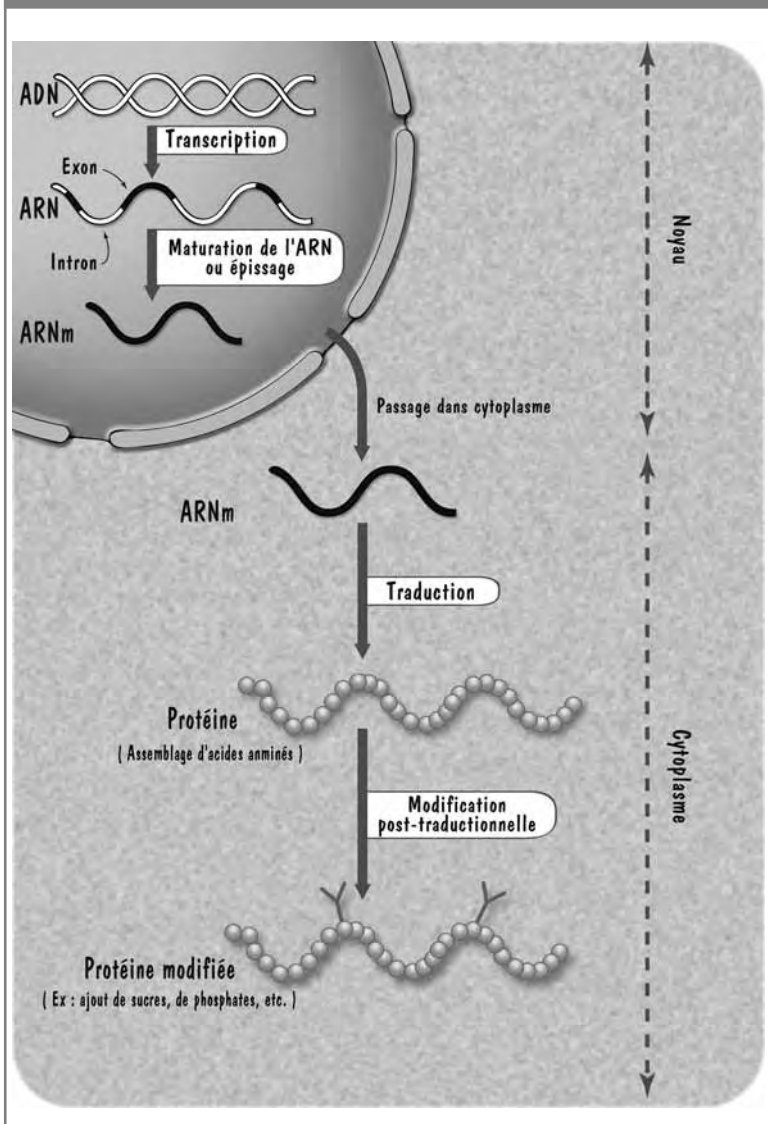
13 | Les oncogènes, des molécules qui jouent un rôle fondamental dans la prolifération.

rétrovirus du sarcome de Rous qui crée des sarcomes chez le poulet) une séquence bien particulière de nucléotides (les éléments constitutifs de l'ADN), que l'on ne retrouvait jamais dans d'autres rétrovirus non

tumorigènes. Cette nouvelle séquence rétrovirale, responsable de l'activité transformante du rétrovirus de sarcome de Rous, existait cependant dans l'ADN des poulets sains ! Cette découverte très importante mettait en évidence que ce gène « transformant viral » appelé ici v-src (prononcé « v-sarc », sarc pour sarcome) était en fait une forme altérée d'un gène présent normalement dans toutes les cellules du poulet, et qui avait été inséré lors d'une infection antérieure par ce virus. Ce gène sous sa forme normale a été appelé c-src ; d'où la notion que à chaque v-onc pouvait correspondre un homologue cellulaire c-onc. Une comparaison systématique entre les séquences d'ADN viral et les séquences d'ADN cellulaire a d'ailleurs permis d'identifier certains des mécanismes responsables de l'activation oncogénique et consécutivement de la tumorigénèse.

En fait, les événements génétiques qui conduisent à cette activation d'un proto-oncogène en oncogène inducteur de tumeur peuvent être plus ou moins complexes. On retrouve les aberrations chromosomiques telles que décrites dans un caryotype de cellules cancéreuses mais également des amplifications, des réarrangements de gènes ou alors de simples mutations. Les translocations chromosomiques sont systématiquement associées aux hémopathies malignes. Dans le lymphome de Burkitt, la translocation de fragments de chromosomes induit l'activation de l'oncogène c-myc. La fusion d'une portion du chromosome 8 avec le chromosome 14 (le chromosome 2 ou 22 peuvent également être impliqués) entraîne la formation d'un chromosome certes plus grand, mais surtout un réarrangement des gènes au sein de ce « nouveau » chromosome dans ces cellules particulières que sont les lymphocytes B. Le proto-oncogène c-myc se retrouve alors sous le contrôle de séquences d'ADN normalement dévolues à la synthèse des immunoglobulines (que l'on appelle aussi les « anticorps »), séquences géniques en activation constante dans des lymphocytes B, qui sont de véritables usines de production d'anticorps. Le proto-oncogène, au lieu d'être silencieux est ainsi activé et exprimé de manière continue.

PRODUCTION DES MOLÉCULES BIOLOGIQUES : DE L'ADN À LA PROTÉINE



La dérégulation de l'expression des proto-oncogènes au sein de la cellule tumorale peut également se faire par l'amplification d'un seul locus, c'est-à-dire d'une petite partie du gène, qui n'est ni modifiée, ni mutée, mais simplement répétée. C'est une dérégulation qui semble très importante dans certains types de cancers. Citons pour exemple l'amplification des gènes de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) dans les glioblastomes (tumeurs du cerveau), de c-ABL dans les leucémies myéloïdes chroniques ou encore de N-myc dans les neuroblastomes. L'amplification de l'oncogène neu/erb2 qui code pour le récepteur membranaire d'un facteur mitogène appelé héréguline est également observée dans l'évolution métastatique des cancers du sein. L'amplification d'oncogènes est malheureusement souvent associée à un très mauvais pronostic et à une phase terminale de ces différents cancers.

Parfois, une simple et unique mutation dans la séquence codante d'un proto-oncogène est suffisante pour l'activer en oncogène. Les gènes ras et neu sont des exemples typiques d'oncogènes qui subissent ce type de mutation dite « ponctuelle » car ne touchant qu'un seul nucléotide. Identifiées pour la première fois par Weinberg et ses collaborateurs en 1985, les mutations ponctuelles sur les oncogènes ras sont en fait très fréquentes (plus de 30 %) dans certains cancers tels que les cancers de la peau de type non-mélanomes, les cancers du côlon, du pancréas et certaines leucémies dites myéloïdes aiguës. Cette mutation unique de l'oncogène ras modifie la structure et donc la fonction de la protéine synthétisée, qui agit notamment sur la régulation du cycle cellulaire. Finalement, un autre mécanisme d'activation des oncogènes est la recombinaison génétique entre deux gènes distincts, qui donne naissance à une protéine « hybride » ou « de fusion », en constante activation. Nous y reviendrons.

LOCALISATION CELLULAIRE DES ONCOPROTÉINES

Que deviennent les produits protéiques (ou oncoprotéines) de tous ces oncogènes activés ? Comme nous l'avons dit, les protéines synthétisées par les proto-oncogènes sont essentiellement impliquées

dans le contrôle du cycle cellulaire, et donc essentiellement dans la prolifération et l'apoptose, les deux grands processus régulant l'homéostasie tissulaire. D'une manière intéressante, on retrouve les « oncoprotéines » dans chaque compartiment cellulaire, c'est-à-dire à la surface de la cellule, dans le cytoplasme et dans le noyau même.

Au niveau de la membrane cellulaire, en contact direct avec l'environnement, les oncoprotéines sont essentiellement des récepteurs de facteurs de croissance, qui sont alors activés en permanence, et contribuent ainsi à la prolifération active des cellules tumorales. Par exemple, l'activation continue du récepteur KIT est décrite dans les tumeurs gastro-intestinales. L'activation du récepteur MET (récepteur du facteur de croissance appelé HGF/SF pour *hepatocyte growth factor/scatter factor*) est fréquente dans les cancers du rein. Le récepteur du VEGF appelé VEGFR est quant à lui codé par un oncogène dont l'activation permanente est observée dans de nombreuses tumeurs solides qui se développent grâce au processus d'angiogenèse. Il faut noter que bloquer ce type d'oncoprotéines membranaire représente actuellement une stratégie thérapeutique importante. On essaye ainsi de bloquer ces oncoprotéines « hyperactives » à l'aide de molécules ou substances plus ou moins spécifiques qui ont été développées par l'industrie pharmaceutique. Nous y reviendrons dans la partie consacrée aux traitements.

À l'intérieur de la cellule, dans le cytoplasme, les oncoprotéines sont essentiellement des enzymes appelées kinases. Physiologiquement, ce type d'enzymes a pour rôle de réguler l'activité d'autres molécules en leur ajoutant un phosphate selon un mécanisme que l'on appelle phosphorylation. Ces kinases cytoplasmiques jouent un rôle essentiel dans la transmission d'un signal du récepteur membranaire (c'est-à-dire de l'extérieur de la cellule) jusqu'au noyau de la cellule, là où se trouve l'ADN. Parmi les oncoprotéines cytoplasmiques jouant un rôle dans la tumorigenèse, citons l'oncoprotéine de fusion BCR-ABL impliquée dans plus de 95 % des leucémies chroniques myéloïdes (CML). Cette oncoprotéine est le produit génique qui résulte de la translocation

des bras longs des chromosomes 9 et 22. Dans ce « nouveau » chromosome, appelé chromosome « Philadelphia », la séquence du gène *bcr*, qui code pour une protéine de signalisation, et celle du gène *abl*, qui code pour une kinase, se retrouvent côte à côte. Les deux gènes sont donc traduits en même temps, pour donner cette « super-kinase » capable d'activer de nombreuses voies de signalisation et surtout de manière constante, induisant ainsi la prolifération des cellules myéloïdes. Cette oncoprotéine de fusion est également une cible thérapeutique dans le traitement des CML.

Certaines oncoprotéines, également cytoplasmiques, sont localisées plus spécifiquement dans des structures particulières appelées mitochondries, et sont impliquées dans la régulation des mécanismes de l'apoptose. Prenons l'exemple des oncoprotéines de la famille *bcl-2*. Cette famille compte actuellement 25 membres, dont certains sont des agents qui favorisent la mort cellulaire (facteurs pro-apoptotiques) et d'autres qui empêchent au contraire cette mort cellulaire (facteurs antiapoptotiques). La protéine *bcl-2* est le membre prototype de cette famille d'oncogènes qui protègent toutes les cellules qui l'expriment de la mort cellulaire programmée. Cet oncogène *bcl-2* (*B-cell lymphoma gene 2*) a été décrit pour la première fois dans des lymphomes, en 1991 par un américain, Timothy McDonnell, de l'équipe de Stanley Korsmeyer à l'Université de St Louis au Missouri (États-Unis). Après translocation chromosomique, le gène *bcl-2* se retrouve en fait juxtaposé au gène des chaînes lourdes des immunoglobulines, et donc produit de manière continue par cette cellule hautement spécialisée dans la production d'anticorps. Or, une surexpression de la protéine *bcl-2* est observée dans de nombreux types d'hémopathies malignes (lymphomes et leucémies myéloïdes aiguës), ainsi que dans certaines tumeurs solides dont les cancers de la peau (tous les cancers basocellulaires de la peau surexpriment *bcl-2*). La présence de toutes ces oncoprotéines dans les différents compartiments cellulaires (membranes, cytoplasmes, organites, noyau) rend compte de leur importance dans la vie de la cellule.

LES ANTIONCOGÈNES

La découverte des antioncogènes date également des années 1970. L'existence de gènes capables d'inhiber la transformation cancéreuse avait cependant déjà été proposée quelques années auparavant, à la suite d'expériences en laboratoire dites de fusion cellulaire. Des « hybrides cellulaires » provenant de la fusion expérimentale d'une cellule saine avec une cellule tumorale réagissaient comme des cellules saines ! Comme si les gènes « sains » prévalaient sur les gènes tumoraux pendant quelque temps. Cependant, les manipulations de ces hybrides présentaient de nombreux biais expérimentaux notamment au niveau des pertes ou du nombre de recombinaisons possibles des chromosomes. Il fallut attendre les travaux d'Alfred Knudson pour poser les bases du concept de gène suppresseur de tumeur ou d'antioncogène.

Ce scientifique fut en effet le premier en 1971 à émettre l'hypothèse que deux événements (c'est-à-dire en fait deux mutations) sont nécessaires au déclenchement d'une tumeur : chacun de ces deux événements indépendants correspond à l'inactivation successive, dans le temps mais obligatoirement dans une même cellule, des deux allèles d'un gène particulier : l'antioncogène. Il travaillait à cette époque sur une maladie rare, le rétinoblastome (1 sur 20 000 naissances). Cette tumeur maligne de l'œil se développe chez l'enfant à partir des cellules embryonnaires de la rétine. Dans ces formes familiales, l'absence de traitement (qui n'est essentiellement que l'énucléation) conduit à l'envahissement rapide du cerveau et à la mort de l'enfant avant l'âge de cinq ans. Étendant ses observations aux différentes formes de tumeurs de cette terrible maladie, Knudson proposa que deux mutations étaient nécessaires dans les formes familiales (c'est-à-dire transmises par les parents) comme dans les formes sporadiques (c'est-à-dire non familiales) du rétinoblastome. Dans les formes familiales, la première mutation sur l'antioncogène du rétinoblastome (appelé *rb*) est transmise par les cellules sexuelles (ou gamètes) de l'un ou l'autre des parents, et le zygote formé transmet ce « défaut » à toutes les cellules de l'organisme. Une deuxième mutation, qui peut n'atteindre qu'une seule et unique

cellule de la rétine au cours du développement embryonnaire, est alors suffisante pour déclencher la tumeur. Dans les formes sporadiques du rétinoblastome, les deux mutations doivent avoir lieu dans la même cellule rétinienne et sur le même gène, et sont donc statistiquement beaucoup moins fréquentes au cours de la mise en place de l'organisme.

Nous savons aujourd'hui que la protéine Rb issue du gène non muté a des « fonctions de répresseur de tumeur » dans l'ensemble des cellules de l'organisme, et non pas uniquement dans les cellules de la rétine. Cette protéine Rb intervient dans le contrôle du cycle cellulaire et de la différenciation, de l'apoptose et de la réparation tissulaire. Des mutations au sein du gène Rb ont été observées dans d'autres types de cancers comme les ostéosarcomes, les cancers du sein et de la prostate. Les travaux de Knudson sont donc fondamentaux, non seulement quant à l'existence des antioncogènes eux-mêmes, mais aussi pour établir l'importance de la « coopération » entre des mutations acquises (transmises par les parents) et celles qui apparaissent au cours de la vie de l'individu, soit spontanément, soit à cause d'agents inducteurs de mutations (les mutagènes et les carcinogènes). Nous reviendrons sur ces notions dans le chapitre suivant. Le gène du rétinoblastome fut le premier gène suppresseur de tumeur identifié. Nous en comptons aujourd'hui plus d'une vingtaine et il est probable que nous en découvrirons bien d'autres.

EXEMPLE DE L'ANTIONCOGÈNE P53

Parmi ces gènes suppresseurs de tumeur, il convient bien sûr de parler du gène de la p53, qui a fait la une de tous les journaux scientifiques comme étant le « gardien du génome ». La protéine P53 a un rôle physiologique majeur dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire, les phénomènes d'apoptose et la réparation de l'ADN. L'inactivation de p53 par la substitution d'un seul et unique acide aminé est extrêmement fréquente dans les tumeurs humaines. Plus de 50 % des cancers humains présentent une mutation du gène de la p53 ! La fréquence peut cependant varier d'un type de cancer à un autre.

Par exemple, 80 % des cancers du poumon, 85 % des cancers de l'œsophage, 60 % des cancers colorectaux ou encore 20 % des cancers du sein présentent une mutation sur l'antioncogène p53. À l'inverse, il faut noter que des cancers tels que le mélanome ou le cancer des testicules ne semblent pas présenter, ou alors que très rarement, des mutations au niveau de cet antioncogène.

Revenons maintenant plus précisément sur les fonctions de la protéine P53. On sait que la protéine P53 « sauvage » (c'est-à-dire normale, non mutée) est impliquée dans la réponse cellulaire aux dommages causés sur l'ADN. Après une exposition à des agents génotoxiques tels que les radiations ultraviolettes ou UV, il se produit une augmentation transitoire du taux de protéine P53 activée par phosphorylation. Cette surexpression de P53 peut entraîner deux types d'évolution pour une cellule endommagée. Soit la cellule subit un arrêt dans la phase G1, c'est-à-dire que la protéine P53 l'empêche de progresser dans le cycle pour lui laisser le temps de mettre en œuvre les mécanismes de réparation cellulaire. Cette réparation doit être effectuée avant l'entrée en phase S (de synthèse d'ADN) de manière à assurer la stabilité génomique. Soit la P53 déclenche les mécanismes de l'apoptose, c'est-à-dire la destruction de la cellule contenant des chromosomes altérés, en particulier si ces altérations sont trop importantes pour être réparées. Cette dernière stratégie a pour but d'empêcher la multiplication de cellules endommagées, qui se traduirait consécutivement par la multiplication d'un défaut génétique à toutes les générations cellulaires suivantes.

Lorsqu'elles subissent des dommages de l'ADN, des cellules dépourvues de protéine P53 fonctionnelle (par mutation ou par délétion – perte – du gène) peuvent continuer à se multiplier, sans aucun contrôle et donc accumuler des lésions génomiques qui peuvent aboutir à la formation d'une tumeur. Des expériences chez l'animal sont ainsi venues nous éclairer sur les fonctions de la protéine P53. Des souris « p53 nullizygotes », c'est-à-dire génétiquement modifiées pour n'exprimer aucune protéine P53 fonctionnelle, se développent

normalement. Elles apparaissent normales à tout un chacun et pourraient vivre tranquillement leur vie de souris. Cependant, elles sont « prédisposées » au développement très précoce de tumeurs, c'est-à-dire qu'elles sont beaucoup plus sensibles à la carcinogénèse induite expérimentalement (par des substances toxiques ou une irradiation aux UV).

En effet, les gènes suppresseurs de tumeurs sont également à l'origine de syndromes de « prédisposition » aux tumeurs lorsqu'ils sont mutés de façon constitutionnelle. Le syndrome de Li-Fraumeni, qui est associé à la transmission héréditaire d'une mutation ponctuelle de l'antioncogène p53, se caractérise par l'apparition de différentes tumeurs au cours du temps (sarcomes, carcinomes du sein, gliomes, leucémies). Une majorité des antioncogènes a d'ailleurs été découverte grâce à l'étude de pathologies rares comme la « polyadénomatose colique familiale », qui résulte d'une mutation de l'antioncogène APC transmise de manière héréditaire, ou encore de la « neurofibrose de von Recklinghausen » sous la dépendance d'une mutation du gène répresseur de tumeur NF1. Nous allons maintenant décrire plus en détail cette notion de prédisposition aux cancers.

Tableau des principaux cancers d'origine héréditaire

Nom de la maladie	Gène	Fréquence	Sites tumoraux
Rétinoblastome	Rb	1/40 000	Rétine
Syndrome de Li-Fraumeni	p53	1/30 000	Seins, sites multiples
Polypose adénomateuse	APC	1/10 000	Colon, rectum
Cancer du sein héréditaire	BCRA1	1/500	Seins, ovaire
Tumeur de Wilms	WT1	1/100 000	Rein
Neurofibromatose type 1 (Recklinghausen)	NF1	1/3 500	Système nerveux
Mélanome héréditaire	MTS1	1/10 000	Peau
Xeroderma pigmentosa	XP	1/500 000	Peau, œil
Maladie de Von Hippel-Lindau	VHL	1/40 000	Rein, système nerveux

14 | Les cancers d'origine héréditaire sont très rares.

LA PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

Contrairement à un certain nombre d'idées reçues, la transmission des gènes défectueux capables d'induire directement la cancérogenèse est très rare. On considère que seulement 1 % de tous les cancers humains sont d'origine héréditaire, c'est-à-dire issue de la transmission d'un défaut d'ordre génétique de l'individu à l'ensemble ou à une partie de ses descendants. Les recherches concernant l'ADN des patients atteints de ces pathologies rares ont permis des découvertes très précieuses sur le fonctionnement des antioncogènes, et consécutivement sur les étapes de développement et de la progression tumorale. Des mutations au sein de ces gènes suppresseurs de tumeurs favorisent la carcinogenèse ou plutôt, ne permettent plus d'assurer une lutte efficace contre les carcinogènes divers et variés (voir chapitre 5).

Prenons par exemple le cas des patients atteints de Xeroderma pigmentosum. Xeroderma pigmentosum est classée parmi les maladies génétiques rares. Sa fréquence est de 1 pour 100 000 de naissances en Europe. Les personnes qui naissent avec les mutations des gènes particuliers appelés antioncogènes XP (pour Xeroderma pigmentosum) ont en fait un défaut de réparation de l'ADN. Au contraire de nous tous, qui à chaque instant subissons les rayons UV mais disposons d'un système de réparation de l'ADN, les individus porteurs d'un seul gène XP muté, développent des tumeurs de la peau et aussi certaines formes de tumeurs oculaires. Et cela rapidement, à chacune de leur exposition à une source d'UV qu'elle soit naturelle (soleil) ou artificielle (néon ou cabine de bronzage). Ces tumeurs apparaissent dès l'âge de cinq ans en moyenne chez les enfants portant des altérations de ces antioncogènes, soit environ 50 ans plus tôt que la population générale soumise à une même dose de rayons ultraviolets. Les dommages de l'ADN sont cumulés et irréversibles : Xeroderma pigmentosum est donc une maladie mortelle. Actuellement, il n'existe aucun traitement. Les précautions se limitent à éviter absolument tous les rayons ultraviolets en restant à l'intérieur, en portant des protections totales contre le soleil ou encore

à ne sortir que la nuit, d'où le nom d' « Enfants de la Lune » de l'association qui s'occupe de ces enfants qui ne peuvent jouer au grand air que la nuit.

D'autres pathologies rares ont souvent été sources de découvertes fondamentales sur les processus de la cancérogenèse. Ainsi en étudiant l'ADN des patients atteints de la polypose adénomateuse rectocolique, le gène suppresseur de tumeur appelé APC (*adenomatous polyposis coli*) a été identifié. Cette maladie rare (1 pour 10 000 naissances) est en fait un syndrome prédisposant au cancer colorectal les individus portant une mutation de cet antioncogène APC localisé sur le bras long du chromosome 5. La majorité des cancers du côlon sont dits « sporadiques », ne relevant pas d'une transmission héréditaire familiale. Cependant une altération du gène APC ou une diminution de l'expression des produits du gène a également été mise en évidence dans les cancers de côlon de type non familial. Consécutivement, il existe des « familles à risque » pour le développement de certains types de cancer. Nous pourrions également dire que ces personnes ne naissent pas à armes égales face au cancer.

D'autres gènes de prédisposition ont été découverts beaucoup plus récemment comme l'antioncogène PTEN en 1997, ou encore les antioncogènes BCRA1 et BCRA2 (*breast cancer susceptibility gene*) découverts respectivement en 1994 et 1995. Les femmes portant une mutation sur ces deux gènes ont un risque plus élevé que les autres de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Nous savons aujourd'hui que la fonction de la protéine issue de l'antioncogène BCRA-1 normal est de maintenir l'intégrité du génome, notamment en participant activement à la réparation des dommages de l'ADN. Pour cela, la protéine BCRA1, qui est une protéine nucléaire (elle est présente dans le noyau de la cellule), interagit durant toute la phase S et les phases G2/M, avec de nombreuses autres molécules impliquées dans la réparation de l'ADN ou de la poursuite du cycle cellulaire, comme la protéine p53 ou la protéine Rb. Cependant, les antioncogènes BCRA1 et BCRA2 ont été retrouvés dans toutes les cellules de l'organisme.

Pourquoi une mutation de l'un de ces gènes déclenche préférentiellement un cancer dans les seins ou les ovaires est une question qui reste toujours soumise à hypothèse.

Nous savons aujourd'hui que le cancer est bien une maladie caractérisée par des modifications des informations au sein de l'ADN. Des gènes particuliers impliqués dans la cancérogenèse ont été identifiés au cours de la seconde moitié du ^{xx}e siècle. Un oncogène est un gène dont le produit, c'est-à-dire la protéine, contribue au développement des cancers alors qu'un antioncogène est un gène dont l'absence ou la modification du produit entraîne la progression plus rapide des cancers. Cependant la transmission héréditaire du cancer est extrêmement rare. Elle concerne des familles « à risques » qu'il faut suivre et détecter grâce au dépistage*. Ces individus « prédisposés » devraient éviter, autant que faire se peut, le contact avec les « déclencheurs » du cancer, qu'on appelle carcinogènes.

5

À la recherche des « déclencheurs » de cancer : les carcinogènes

Il est désormais admis que le développement des tumeurs commence par des « défauts » ou des aberrations dans le matériel génétique d'une cellule. De simples erreurs dans la suite de nucléotides de l'ADN, peuvent induire le chaos, chambouler l'homéostasie et faire déraper le système. La question qui hantait et hante toujours bien des esprits est donc la suivante : quels sont ces « agents » capables de « déclencher » le cancer ? Combien sont-ils et surtout où sont-ils ? Ces déclencheurs ou « causes externes du cancer » sont regroupés sous le terme global de carcinogènes (c'est-à-dire qui génèrent le cancer). On les classe rapidement en carcinogènes chimiques, en carcinogènes environnementaux (UV, radiations) ou en encore carcinogènes d'origine biologique (virus, bactéries ou parasites).

MISE EN ÉVIDENCE DES CARCINOGENÈS

Un carcinogène est étymologiquement parlant, une substance ou un agent capable de générer le cancer. Historiquement, la première substance carcinogène ou cancérogène (les deux termes

sont admis) clairement identifiée fut la suie des cheminées. En 1775 paraissait à Londres un ouvrage intitulé « *Chirurgical Observations* ». Son auteur, Percival Pott, était un célèbre chirurgien du St Bartolomew's Hospital, qui consacra un chapitre de cinq pages à une maladie que l'on prenait alors pour une affection vénérienne, et qui frappait essentiellement les jeunes ramoneurs de l'époque. Percival Pott y affirmait avec fermeté que la maladie des ramoneurs était un cancer du scrotum et que ce cancer devait son origine à la suie qui s'incrétait dans les plis de la peau. Il allait à l'encontre de toutes les idées reçues de l'époque attribuant la genèse du cancer à des causes endogènes telles que la stagnation et le « croupissement » de la lymphe. De plus, Percival Pott exposait clairement que le développement d'un cancer (ou la carcinogenèse) était un processus très long (entre 10 ou 15 ans) et qu'il résultait d'une exposition répétée et régulière aux carcinogènes de la suie. Les « *climbing boys* » étaient en effet recrutés dès l'âge de 4 ou 5 ans car il fallait qu'ils soient tout petits et bien minces pour pouvoir passer dans les boyaux et les étranglements des cheminées du Londres du XVIII^e siècle. Leur « carrière » s'arrêtait obligatoirement vers 15 ou 16 ans lorsqu'ils devenaient incapables de se faufiler dans les conduits toxiques. Ces enfants étaient ainsi soumis pendant 10 à 15 ans à une besogne dont l'ingratitude dépasse l'entendement.

Percival Pott était un précurseur : sans comprendre les mécanismes moléculaires conduisant à la carcinogenèse, il avait appréhendé la dangerosité de la suie qui, en s'incrétant dans les plis du scrotum, y provoquait l'apparition de tumeurs malignes. Nous savons clairement de nos jours que la suie contient des molécules cancérigènes. Cependant, la notion de substance cancérigène était tellement révolutionnaire au XVIII^e siècle qu'elle passa presque inaperçue. Le cancer des ramoneurs sera ainsi malheureusement longtemps encore considéré comme une maladie vénérienne. Il faudra attendre ensuite 1914 pour que les Japonais Yamaghiwa et Itchikawa démontrent qu'ils pouvaient provoquer l'apparition d'une tumeur simplement

en badigeonnant de façon répétée la peau des oreilles des lapins avec du goudron de houille. La carcinogenèse chimique expérimentale venait de naître et allait dès lors, non seulement permettre d'identifier et de caractériser des substances capables d'induire des cancers, mais aussi permettre de décortiquer les différentes étapes de la progression tumorale.

DESCRIPTION DES ÉTAPES DE LA CARCINOGENÈSE

L'étude du mécanisme d'action des carcinogènes a permis de révéler dans des modèles expérimentaux les étapes successives conduisant à la naissance d'un cancer. On distingue ainsi trois étapes essentielles indépendantes : l'initiation*, la promotion* et la progression tumorale (ou encore conversion maligne). L'initiation est le processus au cours duquel une cellule donnée acquiert une anomalie génétique – généralement une mutation d'une seule base au sein de l'ADN – qui est dès lors transmissible à sa descendance. La prolifération, la poursuite du cycle cellulaire malgré les défauts d'ADN, permet en quelque sorte d'entériner le phénomène d'initiation, si cette mutation initiale est transmise aux cellules-filles. L'initiation est de ce fait un phénomène irréversible mais heureusement toutes les cellules initiées ne donnent pas naissance à une tumeur ! La majorité d'entre elles sont d'ailleurs éliminées et meurent par apoptose. Expérimentalement, pour permettre l'initiation, il suffit d'une seule application d'un carcinogène chimique sur la peau de souris, par exemple le DMBA (diméthylbenzathracène), un composé chimique que l'on retrouve dans le goudron de houille et dans la fumée de cigarettes.

Une cellule « initiée » n'est cependant pas une tumeur car elle ne peut se développer de manière autonome. Les dommages créés au sein d'une cellule initiée peuvent d'ailleurs rester invisibles ou disons cachés tout au long de la vie de l'animal si d'autres événements géniques n'ont pas lieu pour stimuler la progression tumorale. Dans le modèle de carcinogenèse de la peau de souris, les dommages au niveau de l'ADN d'une cellule initiée (après un premier contact avec un agent initiateur

tel que le DMBA) ne sont révélés que si, et seulement si, il y a l'application d'une autre substance dite « promotrice ». L'étape au cours de laquelle les cellules déjà « initiées » prolifèrent pour aboutir à des amas cellulaires ou des tumeurs bénignes (comme les papillomes dans le cas des cancers de la peau ou les polypes dans les cancers du côlon) s'appelle en effet la « promotion » tumorale. Cette étape donne naissance à des tumeurs dites promoteur-dépendantes car elles peuvent entièrement régresser à l'arrêt de la stimulation ou du contact avec le promoteur dans des modèles expérimentaux. Ces promoteurs tumoraux sont en général des substances incapables par elles-mêmes d'entraîner l'apparition des tumeurs car elles n'ont pas d'action directe sur l'ADN. Le plus puissant des promoteurs tumoraux utilisés dans le modèle de cancérogenèse expérimentale chez la souris est le 12-0-tétradécanoylphorbol-13-acétate ou TPA. Physiologiquement, la plupart de ces tumeurs bénignes peuvent régresser. Cependant, quelques cellules tumorales peuvent acquérir une ou plusieurs mutations supplémentaires capables de les convertir en tumeurs malignes : on parle de conversion maligne. Les cellules tumorales deviennent alors aptes à envahir les tissus environnants et à établir des métastases dans des organes éloignés de la tumeur primaire. Expérimentalement, après un traitement plus long ou plus fréquent avec un promoteur, apparaissent des tumeurs qui deviennent autonomes et qui persistent en l'absence de leur promoteur. C'est à partir de celles-ci que se développent les carcinomes dans la carcinogenèse de la peau.

Ces modèles expérimentaux de carcinogenèse (étude de l'application d'une substance pour déterminer son effet tumorigène) ont été essentiels pour mettre en évidence les différentes étapes de développement tumoral des tumeurs épithéliales, de la lésion précancéreuse vers une tumeur maligne caractérisée. La frontière entre ces différentes étapes de la cancérogenèse n'est évidemment pas toujours très claire chez l'Homme. Néanmoins leur découverte a permis de faire d'énormes progrès dans notre compréhension du mode d'action de nombreux carcinogènes.

LE TABAC : LE « CARCINOGENE » PAR EXCELLENCE

Le tabac peut être considéré comme le carcinogène de l'extrême ! Il en présente toutes les caractéristiques et toutes les subtilités. C'est par ailleurs le « génotoxique » par excellence qui agit sur toutes les espèces animales, de la bactérie à l'Homme, en passant par tous les modèles animaux utilisés pour décortiquer ces mécanismes d'action sinueux et mortels. Parmi les 200 substances déjà connues comme toxiques pour l'Homme et l'animal, 81 composés de la fumée de tabac viennent d'être classés en 2004 comme des carcinogènes par l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*). Parmi eux, certains sont classés comme mutagènes directs, c'est-à-dire qu'ils agissent directement sur l'ADN et y entraînent des dommages irréversibles. D'autres carcinogènes sont des mutagènes « indirects », c'est-à-dire que ce sont des substances dites pro-mutagènes, inoffensives en l'état, mais qui peuvent devenir des composés mutagènes une fois dans l'organisme suite à une ou plusieurs réactions chimiques (activation métabolique) effectuées par la machinerie enzymatique de la cellule. Les différents carcinogènes de la fumée du tabac suivent le schéma classique de la carcinogénèse multi-étapes expérimentale déjà décrite. Ils induisent ainsi des mutations, qui s'accumulent, petit à petit, par répétitions successives, à chaque bouffée de chaque cigarette. Progressivement, ils déclenchent le processus de cancérisation chez l'individu fumeur comme chez un individu non-fumeur qui est simplement en présence d'une atmosphère polluée par les carcinogènes du tabac. La présence ou l'efficacité des systèmes de défense et de réparation de l'ADN de chaque individu permet ensuite à l'organisme de lutter de manière plus ou moins efficace contre les dégâts occasionnés par le tabac. En 2004, l'IARC a également identifié le tabac comme le carcinogène qui atteint le plus de tissus et d'organes comparativement aux autres types de carcinogènes : le carcinogène ultime en quelque sorte ! Ainsi onze localisations distinctes de cancers ont été identifiées comme directement liées à la consommation de tabac : cavités orales/fosses nasales, œsophage, pharynx/larynx, poumon, estomac, pancréas, foie, rein,

vessie/urètre, utérus et moelle osseuse (notamment dans les leucémies myéloïdes).

LES DOMMAGES « NUCLÉAIRES » DU TABAC

Les carcinogènes du tabac (plus de 81 avons-nous dit) attaquent directement l'ADN de chaque noyau de chaque cellule de l'organisme. Et leurs dommages nucléaires sont nombreux ! Des mutations bien sûr. Les tumeurs des poumons des fumeurs présentent ainsi une très haute fréquence de mutations spécifiques au niveau de l'antioncogène p53 et de l'oncogène ras. Ces mutations apparaissent d'ailleurs comme des « signatures » ou des « empreintes » de certains carcinogènes de la fumée de tabac comme les benzènes. Ainsi celles observées au sein de l'antioncogène p53 apparaissent dès le stade des lésions précancéreuses du poumon et sont donc un événement précoce du développement des cancers du poumon. Ces mutations semblent en corrélation directe avec le nombre de cigarettes allumées dans les modèles expérimentaux de carcinogénèse.

Plus précisément, au moins 30 % des mutations de l'antioncogène p53 sont des conversions du doublet de nucléotides GC en doublet TA essentiellement induites par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH), présents en très grande quantité dans la fumée de tabac. Des mutations sur l'oncogène ras apparaissent également dans 30 % des cancers du poumon chez le fumeur, et correspondent aussi à des conversions des doublets GC en TA. Ce type de mutations observées chez l'Homme est fortement corrélé avec ce qui est observé chez les bactéries et les animaux (essentiellement souris et rat). D'autres gènes atteints par les carcinogènes présents dans la fumée de tabac sont ceux régulant le processus de mort programmée des cellules, comme les oncogènes bcl-2, ou encore les gènes impliqués dans les phénomènes de réparation de l'ADN, comme le gène de la HPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase). Chez les fumeurs, certaines études montrent jusqu'à 50 % de mutations au sein du gène HPRT dans les lymphocytes, les cellules responsables des

défenses immunitaires de l'organisme qui sont par conséquent bien moins efficaces pour lutter contre toute attaque bactérienne ou virale.

Les carcinogènes issus de la combustion du tabac sont également responsables d'une multitude d'aberrations chromosomiques : échanges de chromosomes, présence d'amas ou, à l'inverse, de cassures au sein même de l'ADN, dommages de l'ADN, etc. Les exemples sont très nombreux. Une instabilité des chromosomes induite par le tabac semble ainsi jouer un rôle dans le développement des lésions précancéreuses de l'épithélium de la bouche. Dans le cas du cancer du poumon, les chromosomes des fumeurs présentent également très fréquemment une perte d'hétérozygotie (appelée LOH, *loss of heterozygosity*), c'est-à-dire la perte d'un allèle fonctionnel. Des cassures de l'ADN en plus grand nombre chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs ont également été identifiées dans les lymphocytes et les cellules épithéliales de la bouche. Par ailleurs, la présence d'amas d'ADN induit par le 4-aminobiphényle du tabac est fréquente dans les cellules urothéliales (cellules épithéliales de l'urètre qui forme le conduit évacuant les urines). D'ailleurs si on se penche un peu plus près sur l'urine des fumeurs, on s'aperçoit qu'elle contient des produits mutagènes en grande quantité : on parle même d'urine proprement mutagène ! Dès 1977, il a été démontré que les composés mutagènes de l'urine des fumeurs, une fois prélevés et purifiés, peuvent entraîner des modifications importantes au sein de l'ADN de bactéries (suivant le test de mutagénicité d'Ames sur des bactéries de type *Salmonella* que l'on utilise désormais fréquemment en laboratoire pour tester toute nouvelle molécule soupçonnée de pouvoir mutagène). Les mutagènes présents dans les urines sont en fait des produits issus de la dégradation des carcinogènes de la fumée de tabac, qui ont été inhalés, sont passés dans les poumons, puis dans le sang, se sont baladés à travers l'ensemble de l'organisme, pour être finalement filtrés au niveau du rein et excrétés sous forme d'urine. Ces mutagènes sont ainsi en contact avec l'ensemble des organes internes ! Par ailleurs, on peut considérer que les

carcinogènes du tabac sont absorbés rapidement (entre 3 à 5 heures, après la première bouffée de cigarette) et éliminés après 12 à 18 heures de présence dans l'organisme. La quantité de ces mutagènes dans l'urine est également en corrélation avec le nombre de cigarettes consommées. La demi-vie* de ces produits (temps de présence moyen pour constater une disparition de 50 %) est également de 7 heures pour un fumeur occasionnel ou même involontaire, car simplement sur le passage des volutes de fumées.

Est-ce tout ? Malheureusement non... Les effets de la fumée de cigarettes sont aussi très importants au niveau des cellules reproductrices de l'homme comme de la femme. Le sperme des fumeurs présente ainsi de hautes fréquences d'aneuploidie, des amas ou des cassures de l'ADN ou encore une oxydation des nucléotides (dommages oxydatifs de l'ADN). On constate aussi une augmentation de la présence de nucléotides modifiés par oxydation notamment de la 8-hydroxydéoxyguanosine (8OH-G). Ces défauts, induits par une consommation de tabac par l'un ou les deux parents peuvent, s'ils ne sont pas réparés, être transmis à la génération suivante. Majoritairement toutefois, ils semblent n'avoir aucun effet sur le nouveau-né. Certaines études épidémiologiques* ont cependant clairement montré que les nouveau-nés d'une mère fumeuse présentent une fréquence très élevée de mutations au niveau de leurs gènes HPRT (gène impliqué dans la réparation de l'ADN) ainsi que des translocations chromosomiques. Ces défauts placent alors l'enfant, dès le début de sa vie, avec un déficit en systèmes de défenses face aux carcinogènes. Disons donc avec moins de barrières de sécurité ou de « possibilités » que les autres enfants de réparer de futurs dommages de l'ADN lors de futures expositions aux carcinogènes de quelque nature qu'ils soient.

Combien de fois n'avons-nous pas entendu dire « Il fume depuis l'âge de 14 ans et, à 80 ans, il a toujours bon pied, bon œil ! » ou à l'inverse « Il n'a jamais fumé de sa vie et il est mort d'un cancer du fumeur » ! Il faut donc se rendre à l'évidence : nous ne sommes pas tous égaux devant les carcinogènes du tabac ! Il y a d'ailleurs une grande

activité scientifique à l'heure actuelle sur la recherche de polymorphisme génétique, c'est-à-dire la variation des allèles au sein d'un même gène. Parmi les fumeurs, il a été montré que ceux présentant une homozygotie (même allèle) pour une enzyme appelée myéloperoxydase au sein de leur ADN ont un risque moindre de 60 voire 70 % de développer une tumeur du poumon, en comparaison avec des personnes présentant une hétérozygotie pour cette même enzyme ! La myéloperoxydase est responsable de la métabolisation* des PAH en composés mutagènes. Des taux réduits de la synthèse de cette enzyme (comme dans le cas de l'hétérozygotie) pourraient rendre compte de la capacité à développer un cancer chez un fumeur. D'autres enzymes comme la 8-oxoguanine glycosylase I (OGG1) ou encore la glutathion transférase sembleraient également jouer un rôle important dans la capacité de chacun à réparer les dommages liés au tabac. Une étude a ainsi mis en évidence que l'absence totale de synthèse de la glutathion transférase (phénotype nul) est associée à un risque fortement augmenté du cancer pancréatique et du cancer de la prostate chez les fumeurs.

Par ailleurs, toutes ces horreurs liées à la consommation volontaire de tabac sont malheureusement retrouvées chez les consommateurs « dits passifs » de tabac ou simplement occasionnels. L'IARC considère que la consommation « passive » de tabac augmente le risque de cancers des poumons de 20 % chez les femmes et de 30 % chez les hommes. Depuis 1985, le risque de cette consommation passive est clairement connu et décrit par les différents organismes de lutte contre le cancer. Des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que l'exposition de l'animal à une atmosphère contenant de la fumée de cigarettes entraîne les mêmes dommages que ceux des fumeurs actifs ou que ceux observés après application sur la peau de carcinogènes issus du tabac. On retrouve ainsi les mêmes phénomènes de cassures de l'ADN, d'aberrations chromosomiques et la présence de métabolites des produits carcinogènes dans les urines. Il est bien difficile, voire impossible, dans nos civilisations européennes, de dire que nous ne sommes pas

tous exposés au tabac. L'exemple typique de consommation passive est bien sûr le cas de l'enfant porté par une mère fumeuse. Suivant les données épidémiologiques, même si le nombre de cancers n'apparaît pas plus important dans la jeune enfance, les risques sont beaucoup plus nombreux pour les cancers qui se développent avec l'âge.

Le tabac cause en France 65 000 morts par an dont 34 000 par cancer. À l'échelle du monde, cela représente environ 3 millions de morts par an dues au tabac, chiffre qui devrait atteindre les 10 millions d'ici 30 ans suivant les indications actuelles, concernant notamment et malheureusement encore, les pays en voie de développement. Les données expérimentales et épidémiologiques obtenues au cours de ces cinquante dernières années ont clairement mis en évidence que la fumée de tabac contient différents carcinogènes, tous dangereux, et qui agissent suivant le modèle d'initiation et de promotion du développement des cancers expérimentaux. En France, la consommation de cigarettes est passée de 2 milliards par an en 1900 à plus de 90 milliards en 1975 ! Cette évolution a suivi sans aucun doute possible celle des cancers du poumon. Mais réduire la consommation de tabac n'a que peu d'influence sur le risque de développer un cancer. Comme nous l'avons dit, c'est l'exposition à de petites doses, de manière répétée suivant le schéma de promotion/induction/progression, qui permet le développement des cancers induits par le tabac. Seul l'arrêt total de l'exposition à ce type de carcinogènes peut réduire le risque de développer un « cancer du fumeur ». Les efforts de prévention doivent absolument continuer dans ce sens même au risque de heurter les sensibilités de ceux qui sont concernés par la liberté individuelle de chacun de s'intoxiquer jour après jour.

L'ALCOOL : CARCINOGENE ET COCARCINOGENE

L'alcool représente, avec le tabac, l'un des deux risques majeurs associés à notre civilisation pour le développement du cancer du larynx et ceux des voies digestives, de l'œsophage jusqu'au foie. Les effets des altérations biochimiques et moléculaires d'une consommation

excessive et chronique d'alcool contribuent clairement à augmenter la prolifération et l'instabilité chromosomique des hépatocytes (cellules du foie). Les données expérimentales montrent que le risque de cancer du foie est également proportionnel à la dose, c'est-à-dire à la quantité d'alcool ingérée, ainsi qu'à la fréquence de cette consommation. Cependant, les mécanismes par lesquels l'alcool induit la naissance des tumeurs ne sont pas clairement compris. Plusieurs schémas d'initiation de cette carcinogenèse ont été proposés comme la formation d'acétaldéhydes (issue de l'oxydation de l'alcool) qui peuvent avoir des effets carcinogènes et mutagènes sur l'ADN des cellules de foie. L'augmentation du taux de production d'enzymes hépatiques responsables de la conversion des procarcinogènes en carcinogènes est aussi envisagée, de même que la génération de radicaux libres capables d'endommager directement l'ADN des cellules.

Déjà au début du ^{xx}e siècle, une relation entre l'alcoolisme et le développement du cancer de larynx avait été suggérée. Cependant, il a fallu attendre 1960 pour que l'alcool soit officiellement considéré comme un facteur étiologique des cancers, notamment du cancer du larynx. Au jour d'aujourd'hui, l'IARC considère que l'alcool est un carcinogène qui intervient dans le processus de carcinogenèse à la fois en tant qu'initiateur et en tant que promoteur tumoral. Comme nous l'avons dit, l'initiation est une étape rapide et qui arrive à une haute fréquence, comme par exemple l'exposition à un carcinogène tel que de hauts niveaux d'acétaldéhyde provenant d'une consommation excessive d'alcool. La promotion est un processus beaucoup plus long qui nécessite une exposition chronique au promoteur. Ainsi, il a été clairement observé qu'une consommation excessive d'alcool entraîne des déficiences nutritionnelles (notamment en vitamine A) capables de promouvoir les altérations biochimiques et moléculaires, qui pourraient contribuer à l'étape de promotion dans le développement des cancers du foie. Expérimentalement dans les modèles animaux, l'alcool induit en effet la prolifération excessive des hépatocytes et diminue le métabolisme des rétinoïdes (vitamine A et ses dérivés). Des taux très

inférieurs aux taux normaux de rétinoides dans les hépatocytes sont souvent observés chez les alcooliques chroniques. C'est pourquoi une complémentation en vitamine A est proposée en approche de chimio-prévention pour prévenir les cancers du foie survenant chez des personnes alcooliques.

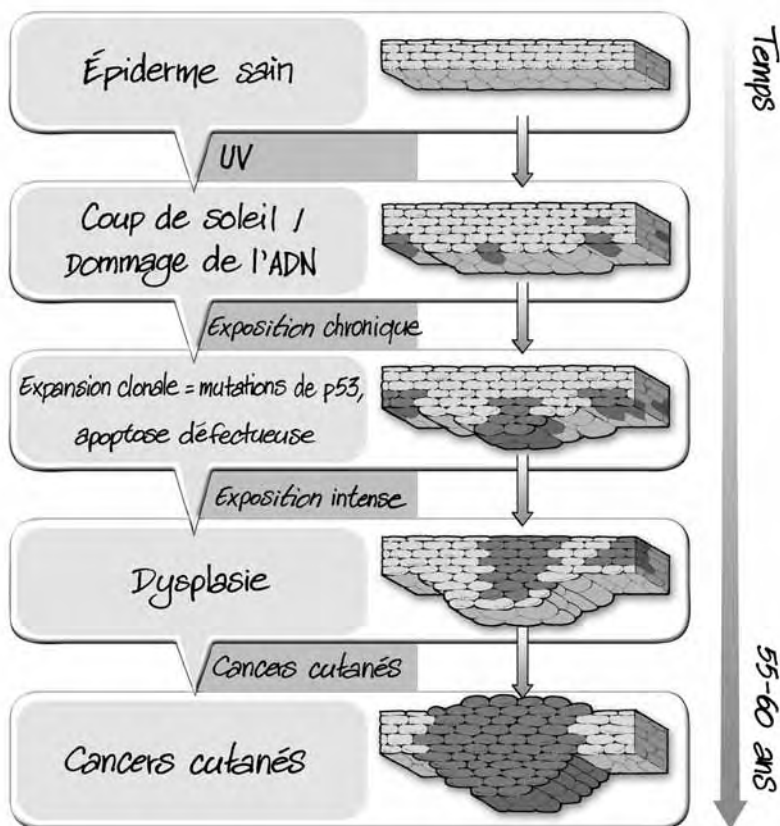
Enfin, il faut noter que le tabac et l'alcool sont des facteurs à risques cumulatifs pour différents types de cancers, incluant le cancer des voies digestives et du poumon. Chacun multiplie les effets de l'autre : on parle de cocarcinogènes. Dans le cancer du larynx par exemple, l'alcool semble être un facteur « favorisant » pour les effets du tabac ou d'autres carcinogènes. De façon générale, l'alcool en irritant régulièrement les tissus épithéliaux des voies digestives pourrait ainsi favoriser le développement de cancers initiés par d'autres carcinogènes comme le tabac. D'autres types de cancers comme les cancers de l'œsophage, de l'estomac, mais aussi du sein et du côlon ont été également décrits comme associés à une consommation excessive et chronique d'alcool.

LES RADIATIONS ULTRAVIOLETES

La peau est l'organe externe soumis à toutes les agressions de l'environnement et en particulier aux radiations ultraviolettes (UV). Au cours de ces cinquante dernières années, le nombre des cancers de la peau s'est considérablement accru dans les populations de race blanche. Nous savons clairement aujourd'hui que la formation de ces tumeurs « externes » se fait selon les trois grandes étapes que nous avons décrites : étapes d'initiation, de promotion et de progression tumorale. Elles impliquent directement les rayonnements UV comme élément carcinogène. Pendant la phase d'initiation, les UV sont les facteurs qui, au sein d'une cellule, modifient l'ADN, par exemple en insérant des mutations au sein de la séquence des oncogènes ou des antioncogènes. Dans les tumeurs de la peau, le taux de conversion des doublets CC en doublet TT est ainsi très élevé dans la séquence de nucléotides de l'antioncogène p53 (entre 10 à 15 % suivant le type de

cancer). Ce type de mutation est à l'inverse extrêmement rare dans les cancers des organes « internes » (foie, pancréas...). Des expériences en laboratoire ont montré que ces mutations étaient spécifiques à une exposition aux UV, un peu comme une « empreinte » laissée par les UV au sein de la séquence oligonucléotidique de l'antioncogène p53. Des mutations ponctuelles dans l'oncogène ras sont également très fréquentes dans les différents types de cancers de la peau avec des fréquences variant de 5 à 40 %.

Une exposition chronique c'est-à-dire répétée aux rayonnements UV naturels (sur les plages) ou artificiels (dans les cabines de bronzage) peut ensuite promouvoir la formation de tumeurs bénignes (ou lésions précancéreuses de la peau), en permettant la prolifération des cellules portant les gènes modifiés au cours de la phase d'initiation. On parle également de l'expansion clonale de ces cellules initiées, dont le génome a été modifié sans avoir pu être réparé. De nouvelles expositions aux UV induisent de nouveaux changements au niveau de l'ADN des cellules et entraînent une sélection de cellules devenues insensibles à l'apoptose au sein de ces lésions bénignes. Ces changements sont des altérations des gènes, qui peuvent être, comme nous l'avons déjà mentionné, une augmentation du nombre de copies d'un même gène, des mutations supplémentaires sur d'autres gènes ou encore des réarrangements des chromosomes au cours des divisions devenues multiples et incontrôlées. Elles donnent alors naissance au carcinome proprement dit. Les UV sont donc des agents carcinogènes à part entière intervenant dans les différentes phases du développement tumoral selon un processus long de 30 à 60 ans. Le rôle inducteur de cancer des radiations UV est cependant connu depuis déjà bien longtemps. Le cancer des marins (cancer de la peau provoqué par une exposition excessive au Soleil) a été reconnu en France comme cancer professionnel vers 1920. Cependant, il semble malheureusement indispensable de rappeler chaque année aux vacanciers trop insouciantes ou trop soucieux de leur « bonne mine » combien l'exposition intensive au soleil peut être dangereuse.



15 | Les UV et la peau : une exposition qui peut se révéler dangereuse si elle n'est pas contrôlée.

RADIOACTIVITÉ ET RAYONNEMENT IONISANTS

Il a fallu bien des années après la découverte de la radioactivité naturelle par Henri Becquerel et celle de la radioactivité artificielle par Marie Curie pour se rendre compte de l'activité cancérigène des rayons ionisants ! Les anecdotes ne manquent malheureusement pas sur la vie de ces grands scientifiques qui ne prirent aucune précaution quant à l'utilisation de ces produits pourtant tellement dangereux (Marie Curie mourut en 1934 d'une leucémie aiguë). Les effets

cancérogènes de ces rayons ne furent cependant rendus publiques qu'après la révélation d'une contamination professionnelle. Toute une population d'ouvrières d'une usine de fabrication de montres fut ainsi victime du rayonnement du radium qu'elles utilisaient simplement pour rendre les cadrans lumineux. Mouillant avec leurs lèvres le pinceau qu'elles utilisaient pour peindre, nombre d'entre elles développèrent des sarcomes de la bouche, en répétant ce geste de nombreuses fois, tous les jours pendant plusieurs années, au même endroit, sur le même tissu, sur les mêmes cellules. Elles ont également développé plus tardivement des ostéosarcomes de la mâchoire (3 %). Les rayonnements issus du radium fonctionnent selon le mécanisme décrit pour les carcinogènes déjà cités : promotion, initiation et progression. Les explosions des bombes atomiques sur Hiroshima et Nagasaki nous ont d'ailleurs fourni une multitude d'informations sur la carcinogénèse induite par ce type de rayonnements et leurs modes d'actions comme agents cancérogènes. Nous savons désormais que les premiers cancers à apparaître après une exposition totale à des radiations ionisantes sont les leucémies aiguës qui ont un temps de latence (c'est-à-dire d'apparition) très court, puis les autres types de leucémies, puis les cancers de la thyroïde, les sarcomes et enfin l'ensemble des autres types de cancers épithéliaux, à temps de développement plus long. Il est impossible d'estimer l'impact de la radioactivité émise par les hommes *via* les essais nucléaires « préventifs » ou encore les accidents de centrales nucléaires comme ceux de Three Mile Island en 1979 ou de Tchernobyl en 1986. Nul doute qu'ils doivent avoir un effet qu'il faudra chiffrer un jour sur le développement des cancers chez l'Homme.

Les irradiations thérapeutiques quant à elles ont également mis en évidence des formes de cancers et de lésions que l'on appelle radio-induites notamment chez les patients traités pour la spondylarthrite ankylosante. Les fortes doses utilisées originellement (environ 40 Gray au niveau du rachis et donc près de la moelle osseuse) ont ainsi entraîné l'apparition chez le patient, tout comme chez les rescapés d'Hiroshima,

tout d'abord des leucémies (cinq ans après le traitement), puis environ quinze ans plus tard différents types de tumeurs solides. Les irradiations thérapeutiques sont désormais contrôlées et maîtrisées grâce notamment aux nouvelles techniques de détection et d'imagerie topographique des tumeurs sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

La radioactivité naturelle ne représenterait quant à elle que 1 % de l'ensemble des cancers. Le radon qui est émis sous forme gazeuse à partir des sols riches en uranium est clairement cancérigène. Les mineurs des mines d'uranium, contaminés par voie respiratoire, présentent ainsi une incidence élevée des cancers du poumon. En France, cette radioactivité terrestre est minime (on ne trouve de l'uranium qu'en Bretagne et dans le Massif Central) et la radioactivité cosmique est quasiment négligeable.

DES AGENTS BIOLOGIQUES PATHOGÈNES COMME INDUCTEURS DE CANCER

On sait aujourd'hui qu'au moins 15 % des cas de cancers qui apparaissent chaque année dans le monde entier peuvent être attribués à des infections virales, bactériennes ou parasitaires ! Malheureusement, il faut cependant dire dès à présent que les trois quarts de ces cas de cancers « naturels » sont observés essentiellement dans les pays en développement.

Papilloma, hépatite B, herpès et Epstein-Barr : des virus cancérigènes

Déjà en 1910, l'Américain Peyton Rous avait réussi à démontrer au terme d'expériences qui le rendirent célèbre qu'un virus (le « fameux » rétrovirus de Rous) était responsable de sarcomes (cancers du tissu conjonctif) chez une poule de la race « Plymouth Rock ». À cette époque cependant les virus restaient encore invisibles et inaccessibles à l'Homme. Ils n'ont pu être observés qu'après l'invention du microscope électronique dans les années 1950 : Peyton Rous, le précurseur, a alors rapidement obtenu le Prix Nobel de médecine (1954). Depuis bien sûr,

d'autres virus ont été identifiés et certains d'entre eux ont été associés à différents types de cancer chez l'Homme.

Nous savons ainsi aujourd'hui que quasiment tous les cancers du col de l'utérus sont liés à la présence d'un virus appelé human papilloma virus ou HPV. Environ quarante formes différentes de ce virus ont été identifiées au niveau des voies génitales humaines. Au moins une douzaine d'entre eux est qualifiée d'oncogéniques c'est-à-dire qu'ils sont capables d'entraîner la progression de lésions précancéreuses (appelées dysplasies) vers des cancers invasifs du col de l'utérus. On parle également de carcinogenèse induite par le virus HPV. Ainsi, après avoir pénétré dans la cellule épithéliale du col de l'utérus, l'ADN de l'HPV parvient jusqu'au noyau et s'insère dans l'ADN cellulaire, à proximité de gènes, dont l'activité peut dès lors être exacerbée ou, au contraire, inhibée. Ces gènes perturbés par l'ADN « parasite » du virus sont notamment des oncogènes ou au contraire des gènes suppresseurs de tumeurs. Comme pour d'autres carcinogènes dont nous avons parlé, il s'écoule généralement entre 10 à 40 ans entre la première infection par le HPV et la naissance d'un cancer du col de l'utérus. Pour avoir une carcinogenèse, il faut que se déroulent les différents phénomènes successifs (promotion, initiation et progression tumorale) qui sont probablement sous l'influence d'autres facteurs que le virus HPV lui-même comme la consommation de tabac, d'autres infections bactériennes ou virales, des carences en vitamines, les hormones ou encore la contraception hormonale.

L'infection par le virus HPV est très fréquente dans la population mondiale puisque l'on considère actuellement que 5 à 40 % des femmes et des hommes sont porteurs de ce type de virus. Le cancer du col de l'utérus peut sans exagération être assimilé à une maladie sexuellement transmissible puisque son développement est dû à un contact avec le virus lors de relations sexuelles avec un partenaire infecté. Dans nos pays développés, la mortalité due au cancer du col de l'utérus a toutefois été fortement réduite grâce à la mise en place d'un dépistage organisé utilisant le frottis cervical chez les femmes

ayant une activité sexuelle: plus tôt le cancer est détecté (lésion précancéreuse), meilleures seront les chances de guérison.

Tableau des principaux virus identifiés comme carcinogènes

Nom du virus	Type	Cancers associés	Localisation
EBV Epstein-Barr Virus	ADN	Lymphome de Burkitt Lymphomes Cancer du Nasopharynx	Afrique Noire Ubiquitaire Afrique du Nord, Asie
HBV Hépatite B virus	ADN	Hépatocarcinome	Ubiquitaire
HHV8 Human herpes virus 8	ADN	Syndrome de Kaposi associé au sida	
HPV Human papilloma virus	ADN	Cancers du col de l'utérus	Ubiquitaire
HTLV1 Human T-cell Leukemia virus	Retrovirus (ARN)	Leucémies à cellules T de l'adulte	Afrique noire, Japon, Caraïbes, Amérique du Sud
HCV Hépatite C virus	ARN	Hépatocarcinome	Ubiquitaire

16 | Différents types de virus ont été identifiés comme carcinogènes.

Identifié en 1965, le virus de l'hépatite B (HBV) représente un deuxième type de virus à ADN clairement impliqué dans le développement des cancers. Ainsi, 80 % des personnes ayant un cancer du foie (ou hépatocarcinome) ont été infectées par le HBV. De par le monde, on compte plus de 500 millions de porteurs du virus et 2 milliards de sujets séropositifs. Parmi ces personnes infectées, 10 % développent des hépatites chroniques favorisant le développement de cirrhoses mais aussi de cancers du foie. La transmission du virus se fait par voie sanguine et sexuelle. Il existe pourtant un vaccin administré en trois doses injectables, qui pourrait limiter l'incidence de ce cancer notamment dans les pays en voies de développement où il fait le plus de dégâts.

Découvert plus récemment, le virus de l'hépatite C (HCV), qui fait partie de la même famille que le virus de la fièvre jaune ou encore de la dengue, se transmet uniquement par voie sanguine (seringues infectées des toxicomanes, transfusion, etc.). Cependant on considère que presque 2 % de la population française seraient porteurs de ce type de

virus à ARN et présenteraient donc un « terrain » favorable au développement de cirrhoses chroniques, lesquelles, après une période variant de 10 à 40 ans, peuvent évoluer en cancers du foie. C'est énorme et l'incidence des cancers du foie (c'est-à-dire la fréquence d'apparition de nouveaux cas) risque d'augmenter dans les décennies à venir. Il faut noter que les cancers du foie (ou hépatocarcinomes) sont de très mauvais pronostic. La survie à cinq ans est inférieure à 10 % et la transplantation hépatique constitue encore à ce jour le seul traitement ayant montré une réelle amélioration et efficacité, tout en étant par définition extrêmement limité (disponibilité des donneurs compatibles).

Le quatrième type de virus associé au développement de certains cancers est le virus d'Epstein-Barr (EBV). Ce virus a été, comme son nom l'indique, initialement isolé par les docteurs Epstein et Barr à partir d'un échantillon de cellules prélevées chez un enfant atteint d'un lymphome très agressif que le Dr Denis Burkitt étudiait depuis quelques années en Afrique. C'est évidemment le tristement célèbre lymphome de Burkitt qui affecte essentiellement les enfants en bas âge. On sait aujourd'hui que tous les lymphomes de Burkitt, 70 % des lymphomes hodgkiniens de l'enfant, ainsi que certains cancers du nasopharynx (touchant des populations de Chine du Sud, d'Afrique du Nord et les Esquimaux) sont associés à une infection par ce virus EBV.

Comment ce virus agit-il ? Le virus EBV infecte préférentiellement le lymphocyte B et induit sa prolifération : c'est pourquoi on parle de maladies lymphoprolifératives. Consécutivement à l'intégration du virus, les lymphocytes B présentent tous au sein de leur ADN une translocation chromosomique entre le locus de *c-myc* (chromosome 8) et celui de la chaîne légère des anticorps (chromosome 14), ou encore de *c-myc* et la chaîne lourde des anticorps (chromosomes 2 ou 22). On s'est d'abord posé la question d'une localisation géographique préférentielle de ce virus. Or, l'infection est ubiquitaire : on la trouve sur tout le globe ! On considère en effet qu'environ 90 % de la population mondiale est infectée par un virus EBV. Cependant, l'infection

persiste de façon latente. Banale, elle ne donne lieu à aucun signe clinique. Elle se traduit parfois par une mononucléose infectieuse, souvent bénigne, que l'on appelle aussi « maladie du baiser » car le virus présent dans la salive est généralement transmis lors des échanges des premiers baisers chez les adolescents.

Les causes de l'activation « carcinogénique » du virus EBV (les conditions requises pour rendre ce virus capable d'induire un cancer) sont à ce jour toujours très mal comprises. Cependant en Afrique équatoriale, certaines données semblent indiquer que l'âge auquel survient l'infection par le virus EBV pourrait favoriser le développement du lymphome de Burkitt. Ainsi, dans ces populations, le virus serait transmis très tôt à de jeunes enfants dont les mères ont pour habitude de prémâcher la nourriture, quotidiennement, jusqu'à un âge où ils se nourrissent eux-mêmes. Dans ces pays où viennent s'ajouter d'autres facteurs (paludisme, carences alimentaires...), cette coutume de « prédigestion » des aliments par la mère semble contribuer au développement du cancer, notamment au niveau de la mâchoire, chez de jeunes enfants aux systèmes immunitaires encore peu efficaces.

Le lymphome Burkitt, sous sa forme endémique en Afrique, était peu voire pas connu en Europe ou aux États-Unis avant l'avènement du Sida. Une nouvelle forme de lymphome qui affecte les patients atteints du Sida, a été mise à jour à cette époque et appelée, de ce fait, lymphome de Burkitt associé au Sida. Dans une autre forme de cancer associé à l'EBV qui touche le nasopharynx, les autres cofacteurs carcinogènes identifiés pourraient être une alimentation contenant des taux élevés de nitrosamines dans les aliments ingérés (consécutive à une conservation par le sel dans certaines régions de Chine ou des cuissons prolongées dans les pays d'Afrique du Nord), ou encore une prédisposition génétique qui permettrait au virus qui normalement n'infecte que les lymphocytes B d'infecter les cellules épithéliales voisines. La méconnaissance des interactions existant entre l'infection persistante et la réponse immunitaire complique le développement d'un vaccin contre ce virus.

Le virus HIV (*human immunodeficiency virus*) est également lié au développement de certains types de cancers mais en tant que cocarcinogène. Le cancer devrait même être considéré comme l'une des complications les plus graves du Sida. C'est d'ailleurs l'augmentation au début des années 1980 de l'incidence de deux types de cancers, les sarcomes de Kaposi et les lymphomes non hodgkiniens, qui a attiré l'attention aux États-Unis sur un lien possible entre cancers et Sida. En fait, les sujets HIV positifs ont un risque cent fois supérieur à la population générale de développer ces deux types de cancers. Il a été démontré que c'est l'immunosuppression causée par le virus HIV-1 qui facilite le rôle cancérigène d'un autre virus, le virus herpès 8, encore appelé virus associé aux sarcomes de Kaposi. Les lymphomes non hodgkiniens sont le deuxième type de cancers associés au Sida. Ils se développent généralement dans les cas évolués de la maladie et sont l'une des causes les plus fréquentes de décès chez les sidéens. C'est également l'immunodépression due au HIV qui semble être le cofacteur déterminant pour le développement de ces lymphomes.

Enfin à ce jour, un seul rétrovirus (c'est-à-dire un virus dont le matériel génétique est composé d'ARN) a été identifié comme pouvant induire « directement » des cancers. C'est le rétrovirus HTLV (*Human T-Cell Leukemia Virus*), présent sous les formes HTLV1 et HTLV2. Le HTLV1 est l'agent causal d'un lymphome rare mais très virulent, le lymphome T de l'adulte (ATL) que l'on rencontre essentiellement au Japon, dans les Caraïbes et aussi parfois en Amérique du Sud et au Sud-Est des États-Unis. Il infecte préférentiellement et originellement les lymphocytes T. Le développement de la maladie après cette première infection semble très variable, entre quelques années et quarante ans. Cependant, après la déclaration de la maladie sous sa forme aiguë, la survie du patient ne dépasse pas six mois malgré les différents efforts thérapeutiques. La transmission de cette maladie se fait par voie sanguine et sexuelle. Par ailleurs, il faut noter que certains rétrovirus sont connus pour favoriser la transformation cellulaire et donc l'immortalisation des cellules, d'autres pour induire une

immunosuppression qui peut consécutivement réactiver d'autres virus à ADN jusque-là sous état latent. De gros efforts sont fournis à l'heure actuelle par nombre de chercheurs pour mieux comprendre les mécanismes d'action de ces différents virus.

Bactéries, toxines et parasites

Parmi les micro-organismes, une bactérie appelée *Helicobacter pylori* est impliquée en tant que cofacteur dans le développement de certains cancers de l'estomac. L'infection par cette bactérie, qui n'a été isolée qu'en 1982, se traduit en général par l'apparition de gastrites chroniques, d'ulcères du duodénum et, chez un petit nombre d'individus, d'un cancer gastrique. En fait, cette bactérie peut être considérée comme un carcinogène humain car elle favorise le mécanisme de la carcinogénèse, notamment en transformant les nitrates (NO_3^-) en nitrites (NO_2^-). Dans l'estomac, les nitrites peuvent réagir avec des résidus amines pour aboutir à la formation des nitrosamines qui sont de puissants carcinogènes. De ce fait, une alimentation riche en sel et en nitrates est considérée comme favorisant la formation de composés carcinogènes par les bactéries *Helicobacter pylori* et contribuerait à la progression des lésions existantes de la muqueuse vers une transformation maligne. Dans la plupart des cas, l'infection par *Helicobacter pylori* se situe dans l'enfance par contamination orale et persiste en général sans symptôme chez l'adulte. Typiquement, la transmission de ce type de bactéries est favorisée par la promiscuité, le manque d'hygiène et la pauvreté. Dans nos civilisations modernes, l'usage du réfrigérateur, la nourriture diversifiée et riche en produits frais, l'utilisation des additifs alimentaires antioxydants* ont contribué à la diminution des cancers de l'estomac induits par cette bactérie. L'amélioration de l'hygiène alimentaire en particulier chez les enfants devrait contribuer à diminuer le nombre de ce type de cancers dans les pays en développement.

Par ailleurs, l'un des cancérigènes les plus actifs connus à l'heure actuelle est une toxine, l'aflatoxine B1, qui peut être consommée quotidiennement dans la nourriture contaminée par un champignon,

Aspergillus flavus. De nos jours, cette mycotoxine fait encore des ravages dans tous les pays du Sud de l'Afrique, au Mozambique, et aussi en Asie (Chine, Vietnam). Son mécanisme d'action est connu : c'est un mutagène actif qui entraîne une mutation ponctuelle de la guanine (G) en thymine (T). On retrouve cette mutation dans de nombreux carcinomes de foie, un peu comme une « empreinte » de l'infection par cette toxine.

Des parasites peuvent également être à l'origine d'une inflammation chronique des tissus et du développement de certaines formes de cancers. Ainsi un ver trématode appelé *Shitozoma mansoni* est responsable d'une maladie appelée bilharziose, qui peut conduire dans certaines de ces formes les plus graves au développement progressif de cancers de la vessie. Ces petits vers pénètrent par la peau lors du puisement de l'eau, des travaux d'irrigation des champs ou de simples baignades. La contamination par ce parasite des populations des pays en voie de développement représente de nos jours environ 200 millions de personnes. D'autres parasites comme les douves qui sévissent sur près de 20 millions de personnes en Asie sont impliqués dans le développement de nombreux cancers du foie.

Ces différents virus, bactéries et parasites sont parfois considérés en quelque sorte comme les agents « naturels » du cancer, par opposition aux agents « artificiels » du cancer que sont les carcinogènes introduits par l'Homme. Les méthodes de prévention contre ces agents biologiques se sont fortement développées dans les sociétés occidentales, mais de nombreux efforts sont à fournir pour limiter leur action dans les pays les plus pauvres.

CARCINOGENÈS ET COCARCINOGENÈS

L'IARC classe régulièrement les produits chimiques ou substances cancérigènes en trois groupes distincts (incluant les rayonnements ionisants et ultraviolets mais excluant encore les virus). Le groupe I concerne les produits cancérigènes clairement identifiés. On y trouve, entre autres, l'aflatoxine, l'amiante, le chlorure de vinyle, le radium, les

rayonnements X ou encore le tabac, l'alcool ou la poussière de bois. Le groupe II rassemble les produits cancérigènes probables et possibles comme l'acrylamide, les stéroïdes androgènes et anabolisants, les UVA, UVB, ou UVC, le formaldéhyde ou encore les gaz d'échappement des moteurs diesel. D'ailleurs, certaines de ces substances ne sont parfois dans le groupe II que parce que la liste de leurs effets toxiques et cancérigènes est toujours en cours de rédaction ou d'évaluation au laboratoire, mais elles passeront très prochainement en groupe I. Enfin, le groupe III rassemble les produits non cancérigènes. Cette classification ne prend cependant en compte qu'une toute petite partie des molécules connues. On peut considérer que 150 000 substances différentes sont utilisées couramment par l'industrie chimique. Ce nombre ne devrait aller qu'en augmentant, car il existe plus de 18 millions de molécules répertoriées dans les banques de données ! Or, le mécanisme d'action au niveau biologique (testé en laboratoire ou chez l'animal) n'est connu que pour un nombre très limité de ces composés ou molécules. Ce classement est par ailleurs rendu difficile par le fait que certaines substances ne sont cancérigènes qu'une fois dans le corps humain.

Globalement, les composés xénobiotiques (c'est-à-dire étrangers à l'organisme) sont hydrophobes et ne peuvent être éliminés de l'organisme qu'après avoir été rendus hydrophiles (solubles). Ceci est réalisé par une série de réactions chimiques faisant intervenir les grands effecteurs de l'organisme que sont les enzymes métaboliques. La première de ces réactions consiste en une fonctionnalisation (en général une oxydation) de ces molécules, appelée « réaction de phase I », puis par une conjugaison à des groupes hydrophiles appelée « réaction de phase II ». Au cours de ces réactions, il peut se former des intermédiaires réactifs ou oxydants, qui contribuent à la modification des protéines et acides nucléiques, et donc parfois à des mutations. Des composés précancérogènes sont ainsi modifiés « métaboliquement » en cancérogènes, c'est-à-dire en composés capables de modifier le matériel génétique et donc de provoquer une mutation « point de départ » de la

cancérisation. Certaines voies de prévention du cancer (chimio-prévention) consistent d'ailleurs à ingérer des composés antioxydants de manière à réduire l'effet de la métabolisation de carcinogènes ingérés par voie orale. Nous y reviendrons dans le chapitre sur la prévention.

À l'heure actuelle, il nous faut reconnaître que nos plus grandes victoires dans la lutte contre le cancer sont venues de l'identification des carcinogènes et de leur mode d'action, par exemple l'aflatoxine dans le cancer du foie, ou encore de la détection des lésions précancéreuses, comme celles du cancer du col de l'utérus. Cependant, dans la plupart des cas de cancers, il n'est pas possible d'identifier une seule cause, unique et précise pour une tumeur donnée. L'intervention de plusieurs facteurs carcinogènes est vraisemblable, notamment aux regards du nombre de carcinogènes environnementaux dont le tabac, l'alcool et les UV. Néanmoins une meilleure connaissance des carcinogènes et de leurs mécanismes d'action nous a donné les informations essentielles pour appréhender les différentes phases de développement d'un cancer comme nous allons maintenant le décrire.

6

Comment les cancers se développent-ils ? Théories et hypothèses actuelles

Pour que naisse un cancer, il est désormais admis qu'il faut que des « changements » surviennent dans l'ADN d'une seule et même cellule que ce soit par mutations ou réarrangements chromosomiques inadéquats. C'est la théorie d'une origine clonale du cancer, qui affirme que toutes les cellules d'une même tumeur descendent d'une seule cellule qui a légué ses caractéristiques « tumorales » à sa descendance. Ces « bugs » moléculaires peuvent être soit spontanés, soit induits par des déclencheurs d'origine externe, les carcinogènes. Ni détectés, ni réparés par les systèmes de surveillance et de réparation de l'organisme, ils sont alors directement responsables de la prolifération anarchique des cellules cancéreuses, que ce soit dans le cas des tumeurs solides ou dans celui des tumeurs « monoclonales » de cellules circulantes (hémo-pathies malignes) : ils conduisent finalement à un excès de cellules anormales dans l'organisme.

L'existence des différentes étapes de la carcinogenèse (initiation, promotion, progression) ainsi que la nécessité de la mise en place d'autres processus biologiques tels que l'angiogenèse, l'échappement

tumoral, ou la métastase (dans le cas des tumeurs solides), permet d'expliquer qu'il s'écoule généralement plusieurs décennies entre le premier contact avec un carcinogène et la déclaration d'un cancer cliniquement détectable.

LA GENÈSE DU CANCER EST UN PROCESSUS QUI PEUT ÊTRE LONG

Dans le cas des tumeurs épithéliales, le processus du développement des cancers a pu être décortiqué en différentes phases d'évolution, notamment grâce aux observations faites à partir des frottis vaginaux réalisés régulièrement chez une même femme lors des campagnes de dépistage du cancer du col l'utérus. Ainsi les lésions précancéreuses appelées « dysplasies » contiennent des cellules toutes issues d'une même cellule (la cellule « initiée »), ayant acquis la capacité de se multiplier, mais qui cependant gardent des caractères de spécificité du tissu dont elles sont originaires (elles sont bien différenciées). Du fait de cette prolifération, les tissus épithéliaux deviennent de plus en plus épais mais gardent un aspect morphologique identifiable au microscope. Entre cinq et dix ans plus tard, le cancer est dit « carcinome *in situ* » : les cellules prolifèrent toujours activement mais elles ont perdu leurs caractéristiques morphologiques de cellules épithéliales différenciées. Ces tumeurs « *in situ* » restent cependant localisées dans leur tissu d'origine. Finalement, le dernier stade d'évolution dit stade de « cancer invasif », correspond à des cellules tumorales proliférant à outrance, qui sont devenues capables d'envahir les tissus se trouvant autour de l'organe dans lequel elles ont formées une tumeur. Elles peuvent dès lors se disperser dans l'ensemble de l'organisme *via* les circulations sanguines et lymphatiques.

L'évolution des cancers de la lésion précancéreuse aux cancers invasifs a été décrite dans la majorité des cancers des tissus épithéliaux (col de l'utérus, côlon, poumon, prostate, etc.). Ainsi dans le cas du cancer du poumon chez les fumeurs, nous savons aujourd'hui qu'il faut un délai de vingt à quarante ans pour le développement des tumeurs

après le début des premières prises de tabac. De la même manière, les cancers de la prostate présentent une évolution très lente sur pratiquement plus de quarante ans sous l'influence de facteurs carcinogènes essentiellement hormonaux. On observe d'abord une inflammation de la prostate (prostatite), puis une hyperplasie bénigne prostatique (BHP) et enfin un cancer de la prostate proprement dit (carcinome). On considère qu'à 70 ans, 40 % des hommes sont atteints de BHP et que, tous développeront un cancer de la prostate au-delà de 80 ans.

UNE CASCADE DE MUTATIONS

Dans le développement d'une tumeur, il n'y aurait pas une mutation unique mais bien une suite de mutations capables de conférer progressivement des avantages particuliers aux cellules tumorales. Les mutations sont par essence des modifications génétiques. Celles-ci en dérégulant le centre de fonctionnement de la cellule (l'ADN), contribuent à la naissance d'un cancer selon les étapes de l'initiation, et de la promotion tumorale (en leur permettant notamment de se multiplier à l'infini). Ensuite, de nouvelles mutations apportent aux cellules cancéreuses de nouveaux « avantages » leur permettant de se développer de manière autonome et de métastaser (progression tumorale).

Les mutations peuvent être spontanées ou disons naturelles, comme de simples erreurs de lecture, c'est-à-dire en fait d'erreurs commises par des enzymes chargées de copie des nouvelles molécules d'ADN. Ces mutations peuvent également être le résultat de modifications chimiques sur les nucléotides eux-mêmes au sein d'un gène donné. On parle alors d'événements épigénétiques (« autour » du gène). Ces modifications, par réaction chimique sont par exemple une méthylation (ajout d'un résidu méthyl ou CH₃), ou encore une acétylation (ajout d'un résidu acétyl). Ce type de modification chimique réalisée par des enzymes hautement spécialisées est en fait susceptible d'activer ou, au contraire, de réprimer l'activité d'un gène. Par exemple, la 5-méthylcytosine (5-me-C) est typiquement une de ces modifications que l'on retrouve fréquemment dans les lésions précancéreuses. Les mutations

résultent parfois d'accidents plus graves, comme des cassures ou des changements de nucléotides. Comme nous l'avons dit, les cellules tumorales de la tumeur initiale peuvent perdre de la sorte des gènes activateurs ou suppresseurs de tumeur : les oncogènes et antioncogènes. De nombreuses expériences sont venues conforter l'idée qu'une suite de mutations apporte progressivement des caractères « malins » favorisant le développement tumoral des cellules cancéreuses « initiées ». Par exemple, les fibroblastes (les cellules du stroma) de patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni ne contiennent qu'un seul allèle de l'anti-oncogène p53 : ces cellules prélevées et isolées, ne sont ni tumorigènes, ni angiogéniques lorsqu'elles sont réinjectées *in vivo* chez une souris « nude » c'est-à-dire une souris sans système immunitaire. Si on force ces cellules à se multiplier en laboratoire – dans des boîtes de cultures, quelques cellules perdent par mutation l'allèle qui leur reste du gène p53. Si ces cellules nouvellement « mutées » sont ensuite injectées à l'animal, elles deviennent tumorigènes, invasives et angiogéniques, c'est-à-dire capables de développer un réseau vasculaire au point d'injection. De ce type d'études expérimentales, on pense qu'au sein d'une tumeur, certaines cellules tumorales pourraient donc acquérir une à une de nouvelles fonctions, par mutations successives, ce qui leur permettraient, petit à petit de favoriser leur développement individuel, que l'on appelle encore développement tumoral.

RÉPARATION DE L'ADN

Au sein de la cellule, tout a été normalement prévu pour corriger les erreurs. Les mutations spontanées, et celles induites par les carcinogènes, peuvent être corrigées au cours du cycle cellulaire grâce à l'existence de différents systèmes de réparation de l'ADN endommagé. Citons par exemple les protéines ATM (identifiées lors de l'étude des gènes impliqués dans l'évolution d'une maladie appelée Ataxie-Télangiectasie), qui sont des enzymes capables à la fois de détecter et de réparer l'ADN présentant des aberrations. Au cours du dernier point de contrôle situé en phase G2, ces enzymes ont pour rôle

d'éliminer toutes les erreurs au sein des molécules d'ADN juste avant la formation des chromosomes. Elles représentent en quelque sorte des «gendarmes» ou des «garde-fous» pour que ces erreurs ne soient pas transmises aux générations suivantes. Consécutivement des porteurs hétérozygotes de mutations sur ces gènes ATM auraient de ce fait un risque accru de développer un cancer.

L'ADN est précieux et les mécanismes de réparation et du contrôle de son intégrité apparaissent très nombreux et subtils. Comme nous l'avons déjà dit, de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs comme BCRA et p53 sont impliqués dans les processus de réparation de l'ADN. D'autres pathologies très rares ont permis par exemple d'identifier les gènes FANC (impliqués dans l'anémie de Fanconi) ou encore les gènes NBS1 (impliqués dans le syndrome de Nijmegen), qui peuvent agir seuls ou ensemble pour corriger les problèmes de cassures de l'ADN. Ces cassures sont fréquentes et peuvent se produire durant la réplication et la recombinaison classique de l'ADN, ainsi qu'en réponse à des agressions extérieures (notamment les radiations UV).

Revenons par exemple encore quelques instants sur Xeroderma pigmentosum. Bien que décrit dès 1874 par le Dr Kaposi, on n'a compris que récemment le mécanisme de développement de cette pathologie et le lien avec la carcinogenèse : un défaut de réparation de l'ADN endommagé. Chez l'individu sain, sept gènes XP (pour Xeroderma pigmentosum), nommés de XPA à XPG, sont impliqués dans la réparation de l'ADN endommagé après une exposition aux UV. Le rôle de ces gènes est de retirer tous les nucléotides qui n'auraient pas été introduits correctement au cours de la phase de synthèse de l'ADN, après une simple exposition aux UV. C'est un mécanisme de réparation de l'ADN par excision du nucléotide inadéquat, ou mécanisme NER (*nucleotide excision repair*). Une seule mutation dans l'un de ces sept gènes conduit au développement de la maladie. Les mutations XPA et XPC sont les formes de la maladie les plus communes en Europe.

En résumé, les systèmes de réparation sont nombreux pour essayer de pallier les différents dommages rencontrés sur l'ADN : on a mis en

évidence des systèmes de réparation différents pour les cassures, les délétions, les ajouts ou les inversions de nucléotides. L'existence de mutations au sein des séquences nucléotidiques codant pour ces différentes protéines impliquées dans ces systèmes de réparation de l'ADN constitue chez un individu donné, un terrain favorable à l'émergence de cancers.

ÉCHAPPEMENT AUX DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE CONTRÔLES CELLULAIRES

La cellule tumorale est capable d'échapper progressivement aux différents systèmes de contrôles mis en place par l'organisme pour assurer l'homéostasie tissulaire. Elle peut passer outre le mécanisme de contrôle de la prolifération cellulaire par diminution de la taille des télomères. Elle peut se multiplier à l'infini en activant une enzyme appelée télomérase qui lui permet de maintenir constante la taille de ses télomères : c'est le mécanisme d'immortalisation. Par ailleurs, une cellule maligne bien que « différente » des cellules du tissu dont elle est originaire, n'est pas reconnue comme différente par le système immunitaire : c'est le mécanisme d'échappement tumoral.

Dans le cadre de l'homéostasie tissulaire, chaque cellule semble également clairement exercer un contrôle « individuel » sur les cellules qui l'entourent. En effet, à l'exception des globules rouges, chaque cellule du corps humain établit des interactions physiques avec ses voisines. Ainsi, chaque cellule épithéliale communique avec la cellule épithéliale voisine au moyen de ponts intercellulaires que l'on appelle les « GAP jonctions ». Ces GAP jonctions sont physiquement des « pores » qui connectent directement le milieu intracellulaire (le cytoplasme) des cellules adjacentes et permettent le passage de petites molécules solubles d'une cellule à une autre. « Moléculairement » parlant, ces pores, insérés dans la membrane cellulaire, sont un assemblage de six protéines appelées connexines (puisqu'elles permettent la connexion entre les cellules situées face à face). Il a ainsi été démontré que de nombreux types de cancers épithéliaux sont déficients en GAP jonctions. Par exemple, dans le cancer du col de l'utérus ou de la

bouche (accessibles par frottis), une diminution de l'expression de ces connexines (et donc du nombre de pores) est clairement détectée dès le stade de lésion précancéreuse et correspond donc à un phénomène précoce de la carcinogenèse. Récemment, le gène codant pour la connexine 43 (Cx43) a d'ailleurs été classé dans la grande famille des gènes suppresseurs de tumeurs. Ce phénomène observé bien avant que l'on en comprenne les mécanismes moléculaires était décrit comme la perte de « l'inhibition de contact » des cellules cancéreuses. La preuve de l'existence de ces connexions physiques entre les cellules épithéliales est cependant récente car il fallait pouvoir disposer des outils de détection adéquats (microscopie électronique). La présence de ces GAP jonctions ou des protéines qui les constituent (Cx43) représente désormais un moyen de détection permettant de suivre l'évolution des cancers épithéliaux ou d'apprécier leur réponse à un traitement thérapeutique. Certaines études ont montré qu'un traitement des cancers épithéliaux par l'acide rétinoïde entraîne l'augmentation du nombre de GAP jonctions en activant le gène Cx43. Des agents utilisés en chimio-prévention tels que le lycopène auraient également le même type d'effet dans les cancers de la prostate, et pourraient aussi améliorer l'efficacité d'un traitement thérapeutique.

À l'heure actuelle, la théorie est que ce type d'interactions dites « cellules-cellules » joue un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération des cellules dans un tissu épithélial. Le fait que les cellules tumorales ne communiquent plus entre elles leur permet de pouvoir se détacher plus facilement des tissus dans lesquels elles ont pris naissance, ce qui faciliterait également les phénomènes d'invasion tumorale des tissus environnants.

IMPORTANCE DE L'ANGIOGENÈSE DANS LE DÉVELOPPEMENT TUMORAL

Expérimentalement, la nécessité de la mise en place d'une vascularisation pour le développement tumoral avait été mise en évidence par quelques expériences simples. Par exemple, des cellules épithéliales

tumorales cultivées dans de l'agar mou, *in vitro* en boîte de culture, peuvent se multiplier et former des colonies de taille importante (plusieurs milliers de cellules). Cependant, au bout d'un certain nombre de multiplications, les cellules du centre de la colonie deviennent hypoxiques (elles n'ont plus suffisamment d'oxygène) et finissent par mourir. On observe une nécrose centrale puis la disparition de toute la colonie. Il leur manque en fait les cellules endothéliales et la vascularisation nourricière pour pouvoir survivre et se développer. De la même manière, chez le lapin, lorsque des cellules épithéliales tumorales sont inoculées dans un organe dit « avasculaire » (c'est-à-dire sans vaisseau capable de l'irriguer, comme dans la chambre antérieure de l'œil ou « vitré »), elles prolifèrent jusqu'à un volume d'environ 1 mm³ puis stagnent, deviennent comme « dormantes » ou meurent lorsqu'elles sont situées au centre du clone multicellulaire. Lorsqu'on les inocule dans des organes vasculaires (ou par exemple près des vaisseaux de l'iris), elles prolifèrent de manière très active et induisent une néovascularisation en attirant les cellules endothéliales de l'hôte receveur. Elles donnent ainsi naissance rapidement à une tumeur massive et à des métastases, capables d'envahir d'autres organes. Ces expériences de transplantations tumorales dans des organes avasculaires prouvent le rôle actif des tumeurs épithéliales dans la création des néovaisseaux nécessaires à leur oxygénation et à leur alimentation, à partir des cellules endothéliales environnantes.

Prenons un autre exemple. Les mélanomes en surface cellulaire à moins de 0,76 mm d'épaisseur et sans vascularisation ont un faible risque de métastase. Ils restent dans l'épiderme et à distance du derme qui est la partie vascularisée de la peau. Leur ablation permet généralement la guérison des patients. En revanche, dans le cas des mélanomes plus épais, de nombreux vaisseaux vont se développer pour irriguer la tumeur, et des cellules métastatiques se disséminent d'abord dans l'ensemble du derme puis à distance *via* le flot sanguin. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement efficace permettant de guérir des malades souffrant de mélanome métastatique.

Une observation analogue peut être faite au niveau des cancers *in situ* du col utérin, qui peuvent se développer en cancers micro-invasifs, non métastatiques jusqu'environ trois mm d'épaisseur. Ensuite, pour se développer, il leur faut mettre en place un réseau vasculaire à l'aide des cellules endothéliales environnantes. On établit ainsi une corrélation entre le pouvoir métastatique des cellules tumorales et l'importance de la vascularisation de la tumeur primitive. D'une manière générale, on ne voit jamais survenir de métastases avant l'angiogenèse dans les tumeurs expérimentales.

Quelles sont les hypothèses actuelles sur le développement de ces néovaisseaux? Tout d'abord, c'est l'environnement cellulaire qui peut expliquer un besoin accru de vascularisation. Des niveaux élevés de synthèse du VEGF dans les cellules en hypoxie qui bordent la zone de nécrose centrale, et une synthèse du récepteur du VEGF (appelé VEGFR) dans les cellules endothéliales voisines est constatée dans les tumeurs très volumineuses selon des études sur des biopsies de patients (et marquage des cellules à l'aide de sondes spécifiques, des anticorps en fait, par une technique d'immunohistochimie). Une proportion importante de l'angiogenèse tumorale serait donc en rapport avec le manque d'oxygène des cellules cancéreuses (conditions hypoxiques) et une augmentation accrue des besoins métaboliques due à l'activité de prolifération intense de ces mêmes cellules. Expérimentalement, si on incorpore le gène du VEGF dans des cellules de mélanomes humains (par ce qu'on appelle une «transfection» de gène), celles-ci forment rapidement des tumeurs fortement vascularisées. Elles sont également capables de générer des métastases secondaires lorsqu'elles sont inoculées sous la peau de souris «nude» au contraire des cellules que l'on n'aura pas modifiées génétiquement, c'est-à-dire sans le gène du VEGF. Des études récentes ont également montré que les fibroblastes entourant la tumeur (appelés CAF ou *Cancer Associated Fibroblasts*) contribuent également à l'angiogenèse tumorale en sécrétant une autre substance, le SDF-1 (*Stromal Derived Factor 1*)

qui est un facteur chimioattractif des précurseurs de cellules endothéliales. Ces précurseurs endothéliaux (des cellules souches en quelque sorte) sont attirés ou plus précisément « recrutés » à partir du sang pour venir construire les néovaisseaux qui doivent irriguer la tumeur.

Dans certains cancers, c'est l'activation anormale des oncogènes comme l'oncogène ras qui entraîne une augmentation de l'expression et de la sécrétion du VEGF, favorisant ainsi la formation de vaisseaux. À l'inverse, il a été montré que c'est parfois la disparition de la synthèse des inhibiteurs de l'angiogenèse qui peut expliquer la vascularisation accrue des tumeurs. À l'heure actuelle, plus de 27 inhibiteurs de l'angiogenèse ont été répertoriés tels que les facteurs de croissance, le PF4 (*platelet factor 4*), la thrombospondine, ou encore l'endostatine. D'une manière intéressante, ces inhibiteurs de l'angiogenèse sont des molécules essentiellement extracellulaires (dans l'environnement cellulaire) et qui se lient également à ces molécules polyvalentes que sont les protéoglycannes. Stockées, fixées aux chaînes glycaniques, elles sont ainsi à la disposition des cellules tumorales. La régulation très fine de la présence de ces différents activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse dans l'environnement cellulaire est directement liée au contrôle de la progression tumorale.

Les relations entre croissance tumorale et angiogenèse peuvent donc s'expliquer par trois mécanismes :

- 1) une utilisation des stimuli angiogéniques « normaux » en rapport avec des mécanismes physiologiques, essentiellement des besoins nutritionnels très augmentés et une hypoxie induite par une activité de prolifération accrue des cellules cancéreuses ;

- 2) une surproduction exagérée de facteurs angiogéniques tels que le VEGF ou encore le FGF-2 et/ou ;

- 3) une perte des inhibiteurs naturels de l'angiogenèse.

Ces deux derniers mécanismes pouvant être notamment liés à une altération génétique intervenant au cours de la cancérogenèse (initiation).

Enfin, il faut noter que les vaisseaux construits autour de la tumeur sont beaucoup plus « lâches » que les vaisseaux originaux (c'est-à-dire que ceux mis en place lors de l'embryogenèse). Plus lâches, ils sont aussi plus perméables, et donc plus faciles à pénétrer pour les cellules épithéliales tumorales qui ont entrepris leur grand « voyage métastatique ». En clair, les cellules endothéliales s'organisent moins bien et les péricytes (cellules de soutien) sont également moins nombreux autour des néovaisseaux tumoraux. Ce phénomène est encore plus flagrant dans le cas des cellules endothéliales qui constituent les vaisseaux lymphatiques tumoraux.

LA LYMPHOANGIOGÉNÈSE Tumorale

Revenons tout d'abord plus en détail sur la lymphe. Même si elle a été découverte au XVII^e siècle, il a fallu attendre la fin des années 1980 pour qu'elle soit redécouverte et étudiée plus précisément. Brièvement, la lymphe résulte de la « transsudation » du plasma à travers les capillaires sanguins (ou plus schématiquement du suintement régulier du plasma résultant de la pression sanguine). Sa composition est donc très voisine de celle du plasma sanguin (protéines, lipides). Par ailleurs, elle transporte également des cellules, les lymphocytes impliqués dans la défense immunitaire, mais absolument pas de globules rouges et n'a donc pas la couleur du sang. Le système lymphatique débute ainsi par un réseau de capillaires très fins terminés en « doigts de gants » dont le rôle est de collecter la lymphe répandue dans les espaces entre les cellules. Ces capillaires se réunissent ensuite petit à petit pour former des vaisseaux de plus en plus gros, constitués de cellules endothéliales tout comme les vaisseaux sanguins. Le système lymphatique est par ailleurs jalonné de ganglions soit isolés, soit regroupés selon des localisations bien précises du corps humain (notamment sous les aisselles). Ces ganglions jouent un rôle prépondérant dans la défense de l'organisme car ils permettent notamment la maturation finale des lymphocytes T. Globalement, le rôle du système lymphatique est donc de collecter les fluides extracellulaires et de permettre la circulation des leucocytes.

Au cours de la cancérogenèse, la naissance de nouveaux vaisseaux lymphatiques (lymphoangiogenèse) semble comme pour l'angiogenèse sous la dépendance de molécules telles que le VEGF et le FGF-2. Une activation des oncogènes tels que *myc* et *ras*, ou une répression de gène suppresseur de tumeur tel que le gène *VHL* (ou Von Hippel Lindau gene) peut induire la synthèse de ces molécules proangiogéniques et donc favoriser elle aussi la lymphoangiogenèse. Les cellules du système immunitaire telles que les macrophages et les leucocytes présents dans l'infiltrat inflammatoire entourant les tumeurs sont clairement une source potentielle de facteurs lymphoangiogéniques. Morphologiquement, les néovaisseaux lymphatiques tumoraux semblent majoritairement déboucher par bourgeonnement ou ramification à partir des vaisseaux lymphatiques préexistants. Ils sont plus larges et moins cohésifs que les vaisseaux natifs. La pression des fluides à l'intérieur des tumeurs solides peut augmenter progressivement à cause des fuites de plasma à travers ce nouveau réseau vasculaire très lâche et très perméable. Ce liquide en excès peut parfois former des œdèmes* fréquents dans les tumeurs solides. Les nouveaux vaisseaux lymphatiques mis en place autour de la tumeur permettent de collecter une partie de ce liquide mais représentent surtout la voie la plus aisée de dispersion dans l'organisme pour des cellules tumorales individualisées. La métastase, *via* le système lymphatique, est en effet prédominante dans de nombreux types de cancers et notamment dans les cancers du sein. Les cellules tumorales suivent le trajet de la lymphe et atteignent les ganglions lymphatiques, où elles peuvent alors s'arrêter et former des nodules. L'atteinte de ces ganglions par les cellules cancéreuses est d'ailleurs un critère de diagnostic des stades d'évolution du cancer du sein.

LE DÉCATHLON « MÉTASTATIQUE »

La métastase est un processus caractérisé par différentes étapes intervenant de manière séquentielle :

1) une perte de la cohésion cellulaire (perte d'adhésion entre les cellules) ;

2) une acquisition des capacités de déplacement (migration cellulaire);

3) une acquisition des capacités de dégradation de la matrice extracellulaire (invasion tissulaire);

4) un accès au vaisseau sanguin ou lymphatique (intravasation);

5) une mise en place de mécanismes de survie dans le flot sanguin;

6) un arrêt plus ou moins préférentiel des cellules tumorales à l'intérieur du vaisseau au niveau d'un nouvel organe;

7) une sortie consécutive du vaisseau au travers des cellules endothéliales (extravasation);

8) une invasion locale du nouvel organe atteint par les cellules tumorales;

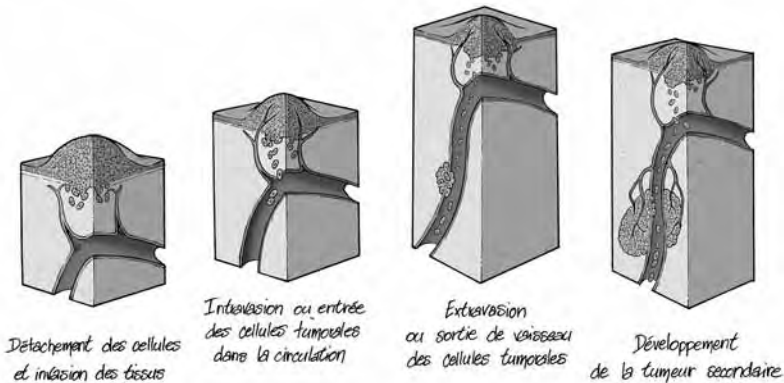
9) une nouvelle étape de prolifération cellulaire (nouvel amas cellulaire);

10) et la croissance de cette nouvelle tumeur pouvant conduire à ces mêmes étapes d'angiogenèse, de migration, etc.

Dans les modèles animaux, il a été clairement estimé qu'environ 10 millions de cellules par gramme de tumeur sont capables, chaque jour, de rentrer dans la circulation sanguine! Cependant, seulement une toute petite minorité d'entre elles acquiert les capacités nécessaires pour survivre à toutes ces différentes étapes, qui doivent donner naissance à de nouvelles tumeurs éloignées du site de la tumeur initiale. La métastase est en vérité une épreuve difficile et donc un phénomène relativement rare comparativement au nombre de cellules tumorales qui se lancent dans l'aventure.

Revenons plus précisément sur certaines de ces « épreuves » ou étapes de la métastase. Les cellules tumorales ayant des capacités métastatiques sont donc les cellules capables originellement de se détacher de la tumeur initiale en perdant leur capacité de cohésion au sein de la tumeur multicellulaire. Chaque cellule libérée devient alors à l'échelle unicellulaire, une tumeur « à venir » à part entière. En fait, des molécules comme le « *scatter factor* » sont synthétisés à la fois par les cellules tumorales et les cellules stromales, et contribuent à favoriser la

Principales étapes du phénomène métastatique



17 | Comment la métastase passe de la tumeur primaire à la tumeur secondaire.

dispersion des cellules épithéliales tumorales dans les tissus. La cellule tumorale ainsi individualisée doit avoir ensuite des capacités de migration et d'invasion pour pouvoir atteindre les vaisseaux et y pénétrer.

L'invasion tissulaire est en effet un prérequis pour la dissémination métastatique *via* les systèmes de circulation. La cellule tumorale doit être capable de digérer la matrice extracellulaire qui l'entoure notamment à l'aide d'enzymes de dégradation hautement spécialisées telles que des protéases (qui dégradent les protéines) et les glycanases dont l'héparanase (qui dégradent les chaînes de sucre des molécules de la matrice extracellulaire). Ces enzymes favorisent le remodelage du tissu environnant qui devient plus lâche et plus désorganisé, permettant consécutivement le déplacement de cellules tumorales jusqu'aux vaisseaux nourriciers. La pénétration des vaisseaux ensuite par les cellules tumorales (intravasation) est d'autant plus facilitée si elle peut se faire *via* les néovaisseaux sanguins ou lymphatiques que nous avons

décrits comme étant plus lâches que les vaisseaux natifs. On considère que ces nouvelles « aptitudes » sont acquises progressivement par les cellules tumorales notamment par les modifications géniques (essentiellement les mutations).

Une fois dans le flux sanguin, la cellule tumorale doit pouvoir « survivre » aux nombreux chocs mécaniques et aux phénomènes de friction et d'élongation qu'elle va subir le long des vaisseaux, essentiellement à cause de la pression sanguine. Un grand nombre de cellules tumorales meurent ainsi dans le sang ! Dans des modèles expérimentaux, il a été montré qu'environ 50 % des cellules tumorales injectées par voie intraveineuse mouraient dans les quatre heures, et plus de 99 % après 24 heures. Outre les pressions mécaniques, la cellule tumorale doit également survivre au système immunitaire et notamment échapper à la détection par les agents de surveillance de l'organisme. Par cela, elles vont par exemple retirer au maximum de leur surface les molécules réceptrices (appelés molécules CMH de classe I) nécessaires à l'activation des lymphocytes tueurs.

L'épreuve suivante consiste pour la cellule tumorale à s'attacher aux cellules endothéliales de l'organe cible de la métastase. La sortie du vaisseau (extravasation) peut se faire par deux mécanismes distincts. La cellule cancéreuse, plus large que les petites cellules sanguines circulantes, peut se trouver bloquée comme coincée dans un petit vaisseau que l'on appelle capillaire, ou alors elle peut interagir notamment avec les plaquettes et les leucocytes pour créer un agrégat de cellules (encore appelée embolie), ce qui lui permet de lutter contre le flot sanguin et provoque son arrêt sur la monocouche des cellules endothéliales. La sortie du vaisseau peut se faire d'une seconde manière, beaucoup plus spécifique, ou disons préférentielle en raison de la présence dans un organe particulier, de molécules de signalisation que l'on appelle chimioattractantes (c'est-à-dire de molécules capables d'attirer les cellules tumorales). C'est par exemple le cas du SDF-1 dont nous avons déjà parlé, qui est produit par les cellules de la moelle osseuse, et qui peut attirer jusqu'à lui des cellules tumorales circulantes

dans le flot sanguin. Ainsi la seule présence de cette molécule peut attirer, voire même guider spécifiquement la cellule tumorale du vaisseau jusqu'à l'intérieur des os qui représentent l'un des sites préférentiels de métastases de nombreux cancers solides dans leurs phases les plus évoluées (sein, prostate, poumons, vessie...). Les métastases osseuses sont d'ailleurs généralement de très mauvais pronostic de survie pour les patients.

L'invasion tumorale ensuite sur le site de métastase nécessite d'abord le remodelage de la structure en place, disons même la désorganisation du tissu sain. Cette dégradation fait intervenir de nouveau les enzymes de dégradation spécifique, dont celles des chaînes de « sucres » portées par des protéoglycannes. L'action d'enzymes telles que l'héparanase permet notamment de libérer les facteurs de croissance impliqués dans l'angiogenèse et aussi dans la dégradation de la matrice extracellulaire (étape de remodelage). L'expression de l'héparanase par les cellules métastatiques apparaît primordiale pour l'invasion des tissus et l'établissement de la tumeur sur un nouveau site.

Parmi les cellules métastatiques qui réussissent à rejoindre un site secondaire, certaines ne possèdent toutefois pas de pouvoir angiogénique et elles peuvent rester dormantes pendant de nombreuses années avant d'acquérir par mutation cette capacité de « mobilité » indispensable au développement tumoral. Par ailleurs il faut également dire que toutes les tumeurs ne métastasent pas. Comme nous l'avons dit, il n'y a pas un cancer mais des cancers. Le cancer du poumon ou le cancer du pancréas métastasent par exemple très précocement à la différence des cancers de la peau de type basocellulaire ou encore des glioblastomes qui ne métastasent pas.

Les trois sites les plus fréquents de métastase sont le foie (42 %), le poumon (40 %) et les os (15 %) qui sont tous des organes très fortement irrigués. Les vaisseaux du foie ont la particularité de ne pas posséder de membrane basale (sur laquelle reposent les cellules endothéliales) et seraient en quelque sorte plus faciles à « franchir » pour des cellules malignes. Les métastases au cerveau sont surtout le fait des

cancers du poumon (28 %), du sein (16 %) et des mélanomes (16 %) et plus rarement du côlon (10 %). En fait, la fréquence des métastases dans un organe donné apparaît proportionnelle au drainage sanguin provenant de la tumeur primaire et à l'affinité des cellules métastatiques pour les tissus « d'accueil » : on parle de la théorie de la « semence et du sol » toujours d'actualité bien qu'énoncée en 1889 par le chirurgien anglais Stephen Paget. Certaines cellules tumorales (« la semence ») poussent mieux dans certains organes (« le sol »). Par exemple, en 2001, une étude a ainsi clairement mis en évidence que des cellules des tumeurs primaires du sein exprimaient à leur surface de grandes quantités de récepteurs de type CXCR4. Le ligand de ces récepteurs n'est autre que le SDF-1 synthétisé à de hauts niveaux dans des organes tels que les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie ou encore la moelle osseuse. Le SDF-1 pourrait donc être l'un des facteurs « du sol » en cause dans l'attraction préférentielle des cellules tumorales vers ces différents organes que l'on avait identifiés depuis longtemps comme sites majeurs de métastases des cancers du sein.

À l'heure actuelle, deux idées s'affrontent ou cohabitent sur la naissance des cancers. Des changements d'ordre génétique interviendraient soit dans une cellule différenciée d'un tissu particulier, soit dans une cellule souche, en attente dans un tissu. Ce que nous pouvons dire avec certitude c'est que la cellule cancéreuse met en œuvre des mécanismes qui s'organisent de manière apparemment séquentielle et précise pour pouvoir réussir son implantation, son développement et sa progression. Il y a énormément d'échecs, de cancers et de métastases avortées ! Et c'est tant mieux évidemment ! Cela peut d'ailleurs rendre compte du temps de développement de certains types de cancers. Les « essais » sont nombreux et l'édifice « tumeur » prend du temps pour se construire et s'adapter à son environnement. Il existe évidemment de nombreuses exceptions et il convient de répéter qu'il n'y a pas un cancer mais bien des cancers.

PARTIE 2

**QUELLES ARMES CONTRE UNE MALADIE
SOUVENT MORTELLE ?**

7

La première cause de mortalité en France et en Europe

Le cancer a été déclaré « cause nationale en France », grand chantier de ce début de siècle. Les chiffres sont là : c'est la première cause de mortalité chez les hommes, la deuxième chez la femme (après les maladies cardiovasculaires). De la même manière, en Europe, chaque année, le cancer du sein est diagnostiqué chez environ 210 000 Européennes et en tue environ 74 000. Le cancer colorectal est diagnostiqué chez environ 220 000 Européens et 112 000 n'y survivent pas (chiffres IARC de 2003). Parmi les cancers de la peau, le taux d'incidence* des carcinomes de type non-mélanome est élevé (entre 30 et 100/100 000 en Europe). Ils ont heureusement une létalité faible. Au contraire, les mélanomes qui sont relativement rares (l'incidence en Europe varie de 2 à 15/100 000) ont une évolution encore bien souvent mortelle, si la détection est trop tardive.

L'incidence de nombreux cancers semble malheureusement en progression, notamment en raison de l'augmentation de l'espérance de vie comme nous y reviendrons. Cependant, en France comme en Europe, certains cancers ont nettement régressé notamment grâce à

l'amélioration des conditions d'hygiène (cas des cancers de l'estomac). L'incidence du cancer du col de l'utérus a également fortement diminué durant les trente dernières années suite à la généralisation du dépistage par frottis cervical. Cette diminution de l'incidence s'est traduite par une chute exceptionnelle de 30 à 60 % de la mortalité de ce type de cancer. Il faut cependant continuer à encourager les campagnes de détection car les chiffres restent encore trop élevés. Sur 22 600 cas diagnostiqués chez les Européennes en 2003, 10 100 décès ont été enregistrés. En France, ce sont encore 1 600 femmes qui succombent chaque année à un cancer du col de l'utérus. Par ailleurs, les cancers sont détectés encore de nos jours, bien trop tardivement. On considère que 80 % des cancers sont identifiés à un stade incurable. Nombre de malades consultent pour des symptômes (fatigue, douleur osseuses, etc.) qui révèlent malheureusement des stades avancés du cancer (par exemple les métastases osseuses, très douloureuses). Il faut donc autant que faire ce peut, continuer à faire évoluer les mentalités concernant les cancers, notamment en informant le plus grand nombre sur les mythes et les réalités concernant ce fléau.

LE CANCER EXISTAIT-IL AVANT L'ÉPOQUE INDUSTRIELLE ?

Loin d'être une maladie des temps modernes, le cancer est sans doute aussi vieux que la vie elle-même. Époque par époque, nous avons des indices de la présence des cancers dans la vie de l'Homme et nous pouvons reconstruire une petite histoire de la pensée médicale concernant cette pathologie.

L'existence de cancers préhistoriques ne fait désormais plus aucun doute. Évidemment, pour ces époques reculées, nos observations ne peuvent se faire que sur ce qui est parvenu jusqu'à nous : c'est-à-dire les fragments osseux, des morceaux de squelettes d'individus souvent très jeunes (moins de trente ans) au regard de l'espérance de vie de cette époque bien difficile. Des traces d'ostéosarcomes (tumeurs osseuses) ont ainsi été décelées dans des ossements datés du Néolithique (grâce au carbone 14). Ensuite, au cours de l'Antiquité et bien sûr grâce à

l'invention de l'écriture, nous pouvons retrouver différents écrits et documents relatant la connaissance de la maladie « cancer » par les médecins-savants de ces temps anciens. Ainsi dès le V^e siècle avant Jésus-Christ, le grand médecin Hippocrate fut le premier à établir clairement une classification du cancer, en distinguant la tuméfaction bénigne (carcinos), le cancer curable (squirrhos) et le cancer entraînant la mort (carcinoma). Il écrivit également que le cancer, comme la majorité des autres pathologies humaines, venait des « humeurs », donnant ainsi naissance à la théorie « humorale » du cancer qui perdurera de manière étonnante jusqu'au XIX^e siècle. Le cancer était également connu des Égyptiens. Un papyrus rédigé vers 1800 avant Jésus-Christ par Imhotep, médecin et grand architecte de pyramides, comporte un chapitre entier consacré à la description de tumeurs et à leurs différents types de traitements. On pense cependant que, dans ce cas précis, les tumeurs décrites n'étaient autres que des lipomes, c'est-à-dire des tumeurs bénignes du tissu adipeux, curables et sans issue fatale pour le patient. Dans un autre papyrus dit « papyrus de Kahun », on trouve la première description connue et détaillée d'un cancer du col de l'utérus. Par ailleurs, la présence d'ostéosarcomes (tumeurs pourtant relativement rare) a également été relevée dans différentes momies de rois, reines ou pharaons parvenues jusqu'à nous. Il est évident que les cancers devaient atteindre tout autant les pauvres gens travaillant sur le bord du Nil et qui n'avaient cependant pas droit au rituel de la momification et aux tombes royales.

C'est plus tard, au II^e siècle après Jésus-Christ à Rome, que le mot de tumeur fut proprement inventé par le fameux Claude Galien, médecin de l'empereur Claude Aurèle. Cependant ce terme n'était pas encore synonyme de cancer, mais de tout type de grosseur se développant dans le corps humain. Ainsi le développement du sein ou de la matrice utérine durant la grossesse est considéré comme une tumeur « physiologique ». Galien classa comme « tumeur contre-nature » toutes les autres grosseurs « anormales » qu'il observa dont les cancers. Il écrivit même dans son livre, le « Traité des Tumeurs » que l'on reconnaît le

cancer à sa dureté, à sa noirceur, à ses tentacules « veineux » (premières observations de vaisseaux péritumoraux issues de l'angiogenèse) mais aussi aux douleurs qu'il provoque, comparables à celle d'un pincement de crabe. Jusqu'au XVIII^e siècle, le cancer sera ainsi désigné sous les différents noms de crabe, de cancre ou encore de chancre (car assimilé aux ulcères de la syphilis). Il sera d'ailleurs souvent représenté comme une bête, une sorte d'animal monstrueux qui ronge de l'intérieur et qui n'abandonne jamais sa proie avant de l'avoir conduite au trépas dans d'horribles souffrances. En fait Galien peut être considéré comme le premier cancérologue connu de tous les temps. Comme pour Hippocrate cependant, l'origine « galiennne » des cancers est humorale et doit être attribuée à l'atrabile, la fameuse bile noire, dont viennent tous les « maux » et qui entraîne la tristesse et la mélancolie du patient cancéreux.

Cette période est suivie de quelques siècles d'obscurantisme et il faut vraiment attendre le XV^e siècle pour voir des avancées significatives concernant les connaissances médicales et scientifiques. Bravant les interdits de l'époque, les dissections de cadavres humains, en se multipliant, vont permettre de faire avancer l'état des connaissances en anatomie humaine, en morphologie générale du corps humain, mais surtout en physiologie (la science des fonctions biologiques). La fin du XVI^e et le XVII^e siècles voient ensuite apparaître de grands hommes prêts à se battre contre les idées venues en droite ligne de l'Antiquité. Ils vont pouvoir faire avancer la médecine à grand pas, notamment en n'hésitant pas eux-mêmes à traverser l'Europe entière pour visiter leurs collègues dans les différentes grandes universités renommées de l'époque ! Gérôme Fabrice d'Acquapendente (1537-1619), en observant des tumeurs multiples (et donc en fait le processus métastatique), fut le premier à parler du phénomène de la généralisation du cancer dans l'ensemble du corps. Il n'en comprit évidemment pas les mécanismes, à une époque où l'existence des cellules n'avait pas encore été appréhendée. Un médecin anglais, William Harvey (1578-1657), sera pour sa part à l'origine d'une découverte fondamentale pour la

médecine : l'existence de la circulation sanguine. Le cœur est une pompe. Cette pompe fait circuler un liquide, le sang, puis le recycle depuis les tissus jusqu'au cœur, et de nouveau du cœur jusqu'aux tissus ! La découverte des vaisseaux sanguins autour de chaque organe sera faite juste quelques années plus tard par Marcello Malpighi (1628-1694), médecin et universitaire italien de la grande école de Padoue, notamment grâce à l'utilisation du microscope qui venait d'être inventé en Hollande par Antoni Van Leeuwenhoek (1632-1723). À la même époque, Olof Rudbeck (1630-1702), médecin et écrivain suédois, découvrit la lymphe. En France, Jean Pecquet (1622-1674) décrit chez l'Homme et pour la première fois dans son ensemble, le double système de circulation, la circulation sanguine et la circulation lymphatique. La lymphe fut alors associée au développement des cancers, mais fut cependant assimilée à l'une de ces humeurs de la théorie des Anciens. Elle ne viendra en quelque sorte que remplacer la « fameuse atrabile » d'Hippocrate et Galien qui n'avait bien sûr jamais pu être mise en évidence expérimentalement. Personne ne comprit à cette époque que la lymphe n'était en fait pas une cause du cancer mais bien l'un des moyens de dissémination utilisés par les cellules tumorales (non encore identifiées et donc conceptualisées !) pour se disperser dans l'organisme.

C'est ensuite Xavier Bichat (1771-1802), jeune médecin français qui, avant même d'avoir trente ans, révolutionna la science et la médecine moderne en définissant l'anatomie humaine normale et la méthode d'anatomie pathologique, encore d'actualité de nos jours. Il introduisit ainsi le concept de « tissu ». Il démontra que chaque organe est constitué de plusieurs types de tissus distinguables entre eux (par exemple, pour le cœur, péricarde, myocarde et endocarde), tissus ayant leurs caractéristiques propres et pouvant être le siège de différents types de pathologies. S'inspirant de ses nombreuses observations, Bichat déclara en 1797 que le cancer se présentait sous la forme d'un tissu dont la physiologie obéit aux mêmes lois que les tissus normaux : c'est la « théorie tissulaire » du cancer qu'il défendit fermement face à l'ancienne École prônant la théorie humorale directement héritée

d'Hippocrate. Ses élèves, Gaspard Bayle et René Laennec, continueront ensuite son travail en classifiant les tumeurs suivant les différents types de tissus. De nos jours, leur classification est toujours utilisée et enseignée dans les facultés de médecine. Travaillant comme un forcené à l'Hôtel Dieu, Bayle fut ainsi le premier à recenser la plupart des cancers connus aujourd'hui, y compris le cancer du foie dont personne n'avait pu faire la description auparavant, et cela en continuant à multiplier les dissections de cadavres. Il décrivit même le phénomène de métastases et d'invasion tumorale sans cependant l'expliquer dans le cadre de la théorie tissulaire des cancers. Il soutint avec force, comme Bichat, que les affections cancéreuses ont pour origine une lésion organique au sein d'un tissu donné. N'oublions pas que, jusqu'à cette époque, la médecine était en fait une affaire de chirurgiens. Point de cellules dans leur univers quotidien où tous raisonnaient en termes d'organes et d'organismes malades à soigner. Il fallut l'arrivée du microscope à l'intérieur des laboratoires de médecine pour que se dessine l'ère des cytologistes*, c'est-à-dire ceux qui étudient la cellule en tant que « brique » élémentaire nécessaire à la construction d'un organisme.

En effet, même si le microscope a été inventé à la fin du XVI^e siècle, il resta curieusement une affaire d'ultraspécialistes, les micrographes, et a été souvent « boudé » par les chirurgiens (par exemple le pourtant talentueux Bichat). Il fallut attendre le XIX^e siècle pour voir son application se généraliser à l'étude des tissus humains. Le concept de cellules (en latin, « petite chambre ») va révolutionner le monde de la médecine, de la biologie, et de toute l'étude du Vivant ! Les découvertes vont même très vite se bousculer. Rodolphe Virchow (1821-1902), scientifique prussien, montre que chaque tissu est caractérisé par un type de cellule donnée qui lui confère ses propriétés intrinsèques (par exemple, un hépatocyte pour le foie). Les observations des cytologistes se multiplient : la cellule épithéliale cancéreuse présente des caractères morphologiques identiques à ceux des cellules épithéliales saines. Cette idée selon laquelle les cellules tumorales sont bien des cellules appartenant à l'organisme mais qui prolifèrent de manière incontrôlée

va faire rapidement son chemin et donner naissance à la « théorie cellulaire » du cancer, toujours d'actualité. Le cancer est une maladie des cellules ! Les scientifiques substituent ainsi à la métaphore d'un animal à pinces « qui ronge sa victime de l'intérieur » de nouvelles images d'un monde où se déchaînent des cellules, entrées en dissidence contre les lois établies de l'organisme ! On commence ainsi à parler du cancer en termes « d'anarchie cellulaire » ou encore de « folie cellulaire ». Les cellules saines y incarnent une société bien installée, bien en place, qui se voit menacée par quelques cellules isolées et anarchistes qui veulent lui imposer leurs propres lois et lui substituer une entité destructrice. Et cela notamment grâce à leur supériorité en nombre. Dans notre monde actuel envahi par l'informatique, Internet et toute la cyberculture, le développement tumoral est comparé à une suite de « bugs », capables de dérégler le grand ordinateur cellulaire central (le génome). Les cellules tumorales prennent consécutivement le contrôle de l'ensemble du réseau, disons de l'organisme. Dans ce contexte cellulaire, la cellule tumorale « superactive », « superproliférante », « superinvasive » ou alors « totalement folle » est donc devenue sans aucun doute « la cellule à abattre ». Ce fut d'ailleurs l'approche thérapeutique majeure pendant des décennies, disons même pendant la plus grande partie du ^{xx}e siècle.

La découverte des cellules tumorales est donc tout à fait récente si l'on considère l'histoire de l'Homme et de la pathologie cancéreuse. Elle a été si révolutionnaire que l'on a d'ailleurs un peu occulté les autres intervenants ou acteurs impliqués dans le développement tumoral et les phénomènes tels que l'angiogenèse, l'invasion et la métastase.

LE CANCER : UNE MALADIE LIÉE AU VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION

La fréquence des cancers augmente régulièrement en France, et cela globalement en même temps que l'espérance de vie. De même, malgré les moyens de détections précoces et l'efficacité de certains traitements thérapeutiques, le nombre de décès par cancer (enregistrés auprès de la

Sécurité Sociale) augmente toujours. Comme nous l'avons dit, la cancérogenèse est un processus souvent très long. Aussi, l'âge moyen d'apparition des cancers oscille entre 40 et 80 ans suivant les types de cancers. Or, grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène et des conditions de vie en général, la population des « plus de 50 ans » n'a pas cessé d'augmenter depuis la fin de la seconde guerre mondiale !

Il est clair que, dans les temps les plus anciens, il y avait ainsi une sous-estimation des cancers que l'on peut qualifier de cachés (comme les cancers du foie ou du pancréas qui passaient complètement inaperçus). On comptabilisait essentiellement les cancers « externes » c'est-à-dire les cancers de la peau, du sein, de l'utérus ou encore du côlon dans ses formes apparentes les plus graves (comme pour Richelieu). Les cancers du sein en revanche, étaient clairement surestimés en raison de la multiplicité des tumeurs bénignes qui donnait lieu à des diagnostics erronés. Il y a fort à penser que le cas de chirurgie reporté dans les écrits d'Hérodote comme le premier succès de guérison d'un cancer du sein sur Atossa, la femme d'un notable appelé Darius, n'était en fait que l'ablation d'un kyste mammaire diagnostiqué comme cancer par le pourtant fameux Démocède de Crotone.

En fait, avant de parler de statistiques erronées concernant le nombre des cancers lors des siècles passés, il convient de repenser aux conditions de vie... et à l'espérance de vie ! Bayle, qui exerçait à l'Hôtel Dieu, avait entrepris de recenser toutes les pathologies et travailla sur pratiquement 3 000 cadavres en 10 ans. Pour la première fois, étaient pris en compte non seulement les cancers externes mais aussi les cancers internes (cerveau, foie, rein, etc.) qui ne pouvaient évidemment apparaître qu'à l'autopsie. Les observations méticuleuses de Bayle lui permirent d'affirmer qu'à Paris, une personne de plus de vingt ans sur sept mourrait du cancer. Cependant, au début du XIX^e siècle, la mortalité au-delà de 20 ans s'élevait à plus de 40 %, voire 50 % ! Regardons maintenant de plus près cette relation entre le nombre de cancers totaux et l'espérance de vie. Pendant la Préhistoire, on ne peut décemment pas faire de statistiques sur la fréquence globale des cancers. Il est

clair que les fragments osseux ne représentent qu'une petite partie de la population et on sait que les ostéosarcomes ne représentent qu'un faible pourcentage des cancers totaux. Les squelettes sont en fait ceux de personnes très jeunes étant donné l'espérance de vie de ces temps anciens. À l'heure actuelle, dans les pays sous-développés ou en guerre, les problèmes de survie immédiate subsistent encore d'une manière tellement aiguë et l'espérance de vie est si faible que l'âge du cancer y fait presque figure de privilège ! Le terme de cancer n'a bien souvent pas droit de « cité » dans le vocabulaire de ceux qui sont hantés par la sécheresse, la crainte des nuages de criquets ou encore des conflits.

L'idée que le cancer est une maladie de population vieillissante n'est cependant pas tout à fait nouvelle. Les « épidémiologistes » du XVIII^e siècle pensaient ainsi que le cancer touchait « préférentiellement » les bourgeois ! En fait, leurs conditions de vie leur permettaient de vivre plus longtemps que les paysans et les ouvriers. Était-ce donc une maladie du luxe ? La question fut posée. Au XIX^e siècle, on pensait ainsi que le cancer touchait essentiellement les oisifs ou les rentiers. En fait, il frappait logiquement ceux qui vivent dans un confort leur permettant d'atteindre l'âge où le cancer frappe au maximum de sa fréquence, notamment pour la majorité des cancers des tissus épithéliaux (prostate, côlon, utérus, peau, etc.). Si nous analysons de plus près les statistiques de 1925 à nos jours, la mortalité cancéreuse est en effet passée de 8 à 25 %. Cependant, c'est bien l'accroissement de l'espérance de vie qui explique la montée du nombre de cancers. En fait, plus de 95 % des cancers apparaissent après 30 ans. Ainsi, la fréquence des nouveaux cas de cancers chez l'Homme est actuellement de 5 à 15 fois supérieure à 80 ans qu'à 40 ans. Comme nous l'avons décrit, la cancérogenèse est généralement un processus long, notamment au regard du mode d'action des différents carcinogènes que nous avons vus ensemble. On peut donc affirmer que cette augmentation du nombre total de cancers est majoritairement due à une augmentation de l'espérance de vie, puis ensuite à nos capacités actuelles de détection de ces cancers (et donc de diagnostic) mais aussi malheureusement à nos comportements

favorisant l'action des carcinogènes. Car maintenant se posent les questions concernant l'augmentation des cancers dits professionnels et des cancers que l'on peut qualifier de comportementaux essentiellement liés à une exposition aux carcinogènes.

UNE CIVILISATION CANCÉRIGÈNE ?

Actuellement, on estime ainsi qu'environ 80 % des cancers sont dus à nos conditions de vie ! Les 20 % restants sont attribuables aux causes « naturelles » (virus, bactéries, parasites) et aux causes héréditaires (5 %). D'une manière paradoxale, le cancer peut donc apparaître comme une maladie hautement évitable en changeant certains de nos comportements alimentaires et sociaux. L'Homme a ainsi créé des conditions, des facteurs de risque « extérieurs » qui sont présents désormais dans son environnement, auxquels malheureusement il ne peut pas se soustraire. Ainsi, les cancers professionnels représentent aujourd'hui 3 % à 4 % des cancers. Les cancers liés à la pollution respiratoire autre que le tabac représentent moins de 1 % des cancers. Dans les 75 % restants, 35 % des cancers et des morts par cancers sont dus au tabac et à la combinaison alcool et tabac chez les hommes comme les femmes. L'irradiation naturelle ne représenterait que 1 % des cancers, comme les prescriptions médicales (examens radiologiques, traitements hormonaux). Au moins 25 % des cancers restants seraient dus aux habitudes alimentaires. Cette constatation a pu être faite en observant de plus près les chiffres concernant les divers types de cancers dans les différents pays du globe. Prenons quelques exemples. Le cancer du sein est rare chez les Japonaises vivant au Japon (cinq fois moins fréquents que chez les Américaines alors que le niveau d'industrialisation peut être considéré comme équivalent). Cependant, le chiffre des cancers du sein touchant des Japonaises ayant émigré aux États-Unis rejoint progressivement celui des Américaines et semble clairement corrélé avec l'âge d'arrivée sur le sol américain. D'autres exemples soulignent l'insuffisance de fibres ou à l'inverse une richesse en produits carnés (viandes) dans l'alimentation occidentale qui sembleraient favoriser le cancer

du côlon. En France, la fréquence des cancers de l'œsophage varie également considérablement d'une région à une autre et semble en relation avec la consommation d'alcool et de tabac. Les quinolines qui résultent de la modification structurale de certains acides aminés lorsqu'ils sont portés à forte température ont également été cités comme carcinogènes. La teneur élevée en sel de certains types de conservations locales favoriserait aussi fortement les cancers de l'estomac. Finalement, l'exposition au soleil est à l'origine de la plupart des cancers de la peau. Les mélanomes sont les cancers développés à partir des mélanocytes, les cellules pigmentaires de la peau, responsables de la couleur de la peau et à l'origine des grains de beauté (*nævus*). L'augmentation des cancers de la peau et des mélanomes est complètement liée à la vogue des bains de soleil et à la surexposition des citadins à la peau blanche au soleil intense, surtout pendant l'enfance. Notons d'ailleurs que la réduction des distances et la mode des vacances dans des contrées plus chaudes et très ensoleillées ont également contribué à une surexposition des populations à la peau claire aux rayons ultraviolets du soleil.

L'augmentation spectaculaire du nombre de cancers des voies digestives tout au long du XIX^e siècle n'est pas exclusivement due aux progrès de diagnostic, mais bien au triomphe de l'implantation dans notre vie quotidienne du tabac et de l'alcool, dont l'avènement n'a vraiment eu lieu qu'au XIX^e siècle. Dès 1795 cependant, on observa une corrélation entre le cancer des cavités nasales et le tabac à priser, ainsi qu'entre le cancer de la lèvre et la pression de la pipe sur la lèvre inférieure. L'homme du XIX^e siècle ne fumait en effet majoritairement que la pipe. Par ailleurs, le tabac a longtemps été essentiellement réservé à une élite. Le développement des cigarettes n'est venu que bien plus tard, notamment avec la Première Guerre mondiale, lorsque l'on a commencé à distribuer gratuitement des cigarettes aux jeunes soldats qui allaient mourir au front de bien autre chose que du cancer. La relation causale entre cancer du poumon et tabac ne sera clairement établie qu'en 1957 par Doll et Hill en Grande-Bretagne. Cette corrélation a d'ailleurs lancé la mode des fume-cigarette pour éloigner la source du mal loin

des lèvres ! Dans un premier temps, nul ne songea à priver les fumeurs de leurs habitudes, ce qui aurait de surcroît mis en cause des enjeux financiers considérables. On a inventé des embouts et des filtres miraculeux qui devaient prévenir la formation des substances goudroneuses ou encore des cigarettes traitées avec des substances aux « vertus » anticancéreuses. Évidemment, la cigarette inoffensive est une chimère ! Chaque cigarette, chaque bouffée inhalée ou exhalée dans l'environnement de tous contient les différents toxiques et carcinogènes dont nous avons parlé et tous ceux bien sûr non encore identifiés de nos jours.

Il nous faut maintenant regarder le nombre de certains cancers consécutifs à une exposition professionnelle. Le cancer des ramoneurs, découvert en 1775 par Percival Pott, a ainsi révélé pour la première fois des catégories de travailleurs voués au martyre en raison de leurs conditions de travail. Après ces légions de jeunes enfants soumis quinze ans durant aux carcinogènes de la suie, d'autres populations d'ouvriers ont développé des cancers « professionnels » à une très forte fréquence, suite à une exposition quotidienne à des carcinogènes, comme les goudrons de houille, ou plus récemment l'amiante. L'histoire s'est malheureusement répétée. Des ouvriers ont été fortuitement exposés comme de véritables cobayes humains à des concentrations de produits toxiques souvent 1 000 fois supérieures à celles auxquelles est soumis le reste de la population. Par exemple, l'exposition à l'aniline, à la toluidine ou au rouge congo provoque le cancer de la vessie après une période d'incubation de dix ans, cancer 40 fois plus fréquent chez les ouvriers en contact avec ces différents colorants chimiques. Ces expositions professionnelles aux « inducteurs » de cancer ont d'ailleurs mis en évidence des cancers relativement rares comme par exemple le mésothéliome induit par l'amiante.

Des produits utilisés dans l'agriculture industrielle sont également parfois mis en cause dans l'apparition de nouveaux cas de cancers. Certains pesticides et herbicides utilisés dans la production céréalière

et agricole ont en effet été reportés comme des cancérigènes par l'IARC. La vigilance est nécessaire au niveau national comme international. Ces molécules s'accumulent dans la chaîne alimentaire (de l'épi de blé à l'Homme, en passant par toutes les espèces végétales ou animales consommées par l'Homme). Certains produits comme les nitrates ne sont pas directement cancérigènes. Ce sont leurs produits de transformation dans l'organisme humain, par exemple les bactéries du côlon, qui donnent naissance aux produits carcinogènes actifs sur les cellules. Les nitrates sont ainsi transformés en nitrites et en nitrosamines. Il faut donc que chacun reste extrêmement vigilant même si les chiffres actuels n'attribuent que seulement 1 % des cancers à ce type de carcinogènes issus de l'industrie agroalimentaire.

Le cancer existait bien avant l'ère industrielle ! Et il touchait tellement de monde, riche et moins riche, que l'on retrouve depuis l'Antiquité de nombreux traités sur les tumeurs et cancers, les hypothèses sur leur développement et leurs traitements. Ces observations ne concernaient essentiellement que les cancers externes et notamment ceux du sein ou de la peau. Il est cependant indiscutable que notre civilisation a multiplié depuis le XIX^e siècle les comportements à risques : par l'industrialisation bien sûr et l'exposition à des risques chimiques et parfois radioactifs, mais surtout par le développement d'us et coutumes de société comme le tabac, l'alcool et une exposition intensive aux rayons UV.

8

Chirurgie, rayons et poisons : l'essentiel de nos armes contre le cancer

Depuis l'Antiquité, les médecins face au cancer ont dû mettre en œuvre différentes stratégies thérapeutiques ressemblant parfois plus à des armes du désespoir qu'à de réelles démarches thérapeutiques devant l'énigme « Cancer ». Les tumeurs détectées par palpation ou observables à l'œil nu étaient arrachées (par des tenailles) ou encore brûlées (par le feu, le fer rouge ou encore l'eau de chaux). Plusieurs écrits relatent le martyre d'Anne d'Autriche, la mère de Louis XIV, atteinte d'un cancer du sein auquel elle succomba en 1666. Cette pauvre femme fut « traitée », en fait soumise à des caustiques sur des plaies à vifs après avoir eu le sein arraché. Vaines souffrances de ces temps anciens. D'autres médecins, charlatans ou inconscients, se vantaient quant à eux de soigner les tumeurs par des crèmes, onguents ou potions contenant du mercure et de l'arsenic tellement nocifs qu'ils précipitaient rapidement le malade vers une mort plus que certaine. Une autre habitude, qui a perduré du Moyen Âge jusqu'au début du ^{xx}e siècle, consistait tout aussi vainement mais de manière moins douloureuse, à essayer de nourrir « l'animal cancer » en appliquant de la viande fraîche

directement sur la tumeur ; en espérant que le cancer se nourrirait de viande plutôt que de la chair de son hôte... Par ailleurs, les tumeurs que l'on osait révéler en consultation chez le médecin étaient bien souvent des tumeurs externes (peau, sein, utérus) mais de taille déjà importante (supérieure au mm³) et donc d'autant plus difficiles à soigner. Il faudra vraiment attendre la fin du XIX^e siècle pour que la nouvelle chirurgie, bientôt épaulée par la radiothérapie* puis la chimiothérapie*, arrache au cancer ses premiers rescapés.

L'ACTE CHIRURGICAL POUR ENLEVER LE « MONSTRE »

La chirurgie est le premier traitement anticancéreux apparu dès l'Antiquité. C'était la méthode la plus évidente pour soulager le patient d'une tumeur apparente solide, par exemple du sein. Malheureusement, en des temps reculés où n'existaient ni l'hygiène, ni les anti-biotiques (qui ne seront découverts qu'au XX^e siècle) ni encore l'anesthésie, l'acte chirurgical était souvent synonyme de décès de la patiente ! Le cancer du sein martyrise les femmes depuis bien des siècles et nombreux sont les témoignages fournissant des détails plus horribles les uns que les autres concernant les techniques de la mammectomie. Citons pour exemple « la Dissertation sur le Cancer des Mamelles » de Vacher écrit en 1740. L'intervention chirurgicale pour enlever le sein malade se déroulait sur une femme qui assistait éveillée à son supplice, entourée du médecin et de plusieurs personnes, qui se devaient de la maintenir pour l'empêcher de bouger. Si la pauvre ne mourait pas d'hémorragie, elle succombait souvent à une septicémie (infection générale de l'organisme). Les médecins, essentiellement des chirurgiens, avaient d'ailleurs très bien appréhendé le peu de succès de ces techniques surtout dans le cas de cancers très avancés que l'on qualifierait aujourd'hui de phase terminale. Le chirurgien romain Galien, alerté des limites de son art, ne pratiquait l'excision, la plus large possible, que lorsqu'elle ne représentait que la seule alternative à la mort. Ces opérations chirurgicales ont d'ailleurs contribué à l'image horribles du cancer auprès des patients qui n'osèrent consulter même après détection d'une grosseur suspecte.

LA CHIRURGIE ACTUELLE

La chirurgie utilisée pour enlever la tumeur primaire est ce que l'on appelle un traitement local. C'est encore aujourd'hui le traitement majeur de nombreux types de cancers. On considère que sur 100 cancers guéris, 70 le sont par la chirurgie. Un exemple du succès de ce type de traitement est celui des cancers de la peau de type non-mélanome. C'est bien sûr l'organe le plus accessible aux chirurgiens, car le plus externe par définition, et surtout les tumeurs peuvent toute être très facilement repérées ! D'autres cancers se soignent également très bien par chirurgie comme les cancers des testicules de la thyroïde ou encore le cancer de l'utérus. D'une manière générale, les cancers qui n'ont pas métastasé peuvent être retirés et soignés avec une bonne chance de succès de guérison. En revanche la chirurgie ne peut pas ou très peu prendre en compte le phénomène d'invasion tissulaire et des métastases des cancers en phase tardive de développement. En général, le chirurgien se donne une marge de sécurité de un à deux centimètres autour des tumeurs, si l'organe atteint le permet. Les traitements chimiothérapeutiques (utilisation de médicaments ciblant les cellules qui prolifèrent) et parfois radiothérapeutiques sont utilisés de manière complémentaire pour essayer de pallier aux problèmes des micrométastases (très petites métastases, c'est-à-dire parfois quelques cellules) qui pourraient avoir commencé leur processus de dissémination. Il est en effet important d'essayer de détecter et d'enlever « toutes » les cellules cancéreuses pour éviter les phénomènes de rechute. Comme nous le verrons dans le cadre de l'hormonothérapie, la castration (c'est-à-dire retirer les organes tels que les ovaires chez la femme jeune ou les testicules chez l'homme) est aussi un acte chirurgical utilisé dans les cas de certains cancers du sein et de la prostate que l'on dit hormonaux dépendants (c'est-à-dire dont la prolifération est dépendante de la présence d'hormone).

LA RADIOTHÉRAPIE : LES RAYONS SOIGNEURS

La mise en place de la radiothérapie, quelques mois après la découverte des rayons X à la fin du XIX^e siècle, a été considérée comme une

révolution voire un soulagement pour les patients, notamment parce que les rayons semblaient indolores et tellement moins contraignants que l'acte chirurgical (même si les débuts ont été très chaotiques du fait de la méconnaissance de leur mode d'action). Revenons tout d'abord à quelques définitions. Tout comme la chirurgie, la radiothérapie est un traitement local d'une tumeur qui a été préalablement détectée en un point précis de l'organisme (par palpation ou avec précision par des clichés radiographiques ou scanner). Elle repose sur l'action de rayonnements (X, alpha, bêta ou gamma) dits « ionisants », qui agissent sur les cellules vivantes en rompant les liaisons entre les atomes des molécules, surtout celles des protéines et de l'eau. Il en résulte une destruction immédiate ou retardée des cellules par altérations des chromosomes, ce qui empêche la division cellulaire et entraîne la mort de la cellule. Les propriétés de ces rayons sont d'autant plus accentuées que l'activité de prolifération des cellules est grande. Ce traitement met ainsi en jeu les mécanismes de réparation de l'ADN dont nous avons déjà parlé.

Les effets ionisants des rayons sont fonction de la durée d'exposition, du pouvoir de pénétration et aussi de l'intensité de rayonnement. Les sources de rayonnement sont soit un tube à rayon X standard, soit un tube contenant un isotope radioactif (cobalt, radium...) ou, de nos jours, un laser. Pour information, la dose de radiothérapie correspond à la quantité d'énergie absorbée dans la matière vivante. Elle est exprimée en grays (Gy) qui correspond à une énergie absorbée de 1 joule par kilogramme. Le principal avantage de la radiothérapie est qu'elle limite les mutilations chirurgicales. De gros progrès ont été faits ces dernières années grâce à des rayons de plus en plus précis et de plus en plus puissants. Plus la dose est élevée, plus la proportion de cellules qui resteront vivantes après irradiation sera faible. Il convient toutefois pour le médecin radiothérapeute d'évaluer correctement la proportion de rayons qui pourront effectivement tuer les cellules tumorales sans léser les cellules saines.

En résumé, c'est donc un traitement adapté pour les tumeurs bien localisées, mais on ne va pas irradier un organisme dans sa totalité pour

des métastases au cerveau ou au poumon. Un inconvénient de ce type de traitement résulte également de la force des rayonnements qui pénètrent dans l'organisme. Les phénomènes de brûlure des tissus sains observés initialement sont désormais bien contrôlés par le radiothérapeute. Ce type de traitement peut également être limité par des phénomènes de résistance que l'on appelle *radiorésistance*. Ce phénomène est directement lié aux mécanismes de protection de l'organisme contre les radiations ! Reprenons l'exemple de l'antioncogène p53. S'il est normal, les cellules tumorales seront sensibles aux rayonnements et mourront par apoptose. À l'inverse, si p53 est présent sous une forme mutée, les cellules tumorales irradiées continuent de proliférer sans se soucier du traitement par des radiations (on les dit *radiorésistantes*).

LA CHIMIOTHÉRAPIE : DES « POISONS » COMME MÉDICAMENTS

Comme nous l'avons vu, une caractéristique essentielle des cellules cancéreuses est une prolifération cellulaire intense et active qui échappe à toute régulation durant le cycle cellulaire. La chimiothérapie peut être définie comme l'utilisation de composés naturels ou issus de synthèse chimique, visant à bloquer la prolifération cellulaire dans une phase du cycle cellulaire ou à l'empêcher de progresser dans le cycle (cytostatique) ou à tuer la cellule (cytotoxique). Ces substances sont même généralement assimilées à des « poisons » du cycle cellulaire. L'utilisation de produits chimiques pour « empoisonner » le cancer date d'époques assez reculées. L'arsenal anticancéreux comprenait déjà 17 produits caustiques recensés en 1838, dont l'acide nitrique et... le mercure ! Ces produits étaient souvent de réels poisons, loin d'être spécifiques des cellules tumorales.

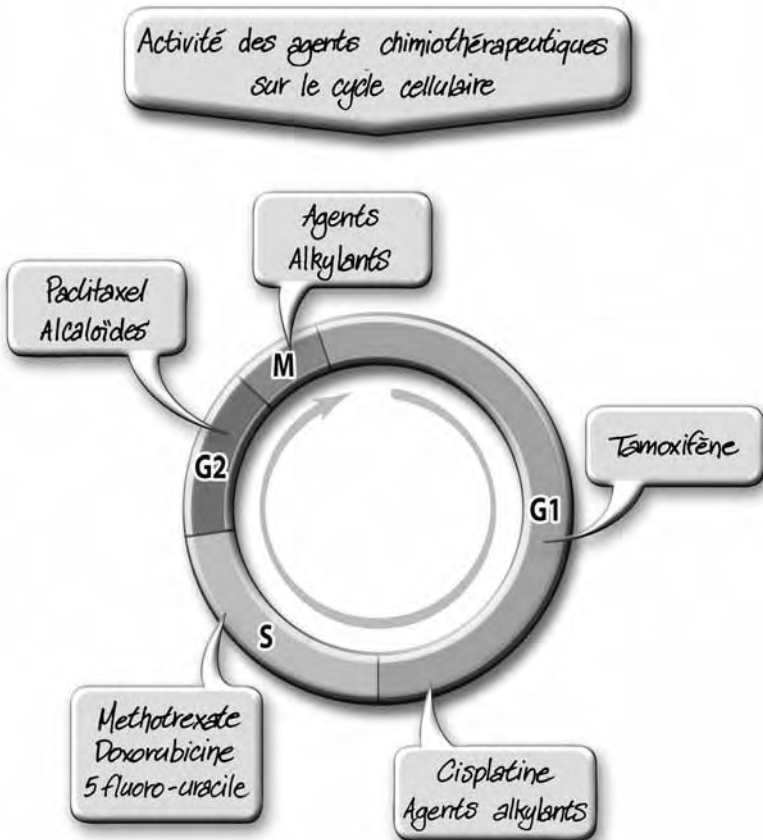
L'histoire de la chimiothérapie cancéreuse moderne ne débute que le 2 décembre 1943, quand une quinzaine de navires américains furent coulés par des bombardiers allemands. L'un d'eux, le « John Harvey » transportait 100 tonnes de gaz moutarde (encore appelé *ypérite* en souvenir de la tristement célèbre bataille d'Ypres lors de la première Guerre mondiale). Les rescapés, dont certains avaient séjourné

plusieurs heures dans l'eau, en contact avec le gaz toxique, furent atteints d'une étrange maladie caractérisée par la disparition des globules blancs, encore appelés leucocytes (« leuco », blanc, « cyte » cellules). Cette propriété du gaz moutarde, dite leucopéniant, fut alors rapidement utilisée par les médecins pour lutter contre la prolifération de ces mêmes globules blancs que l'on observe chez les patients atteints de leucémie. De nombreux dérivés azotés du gaz moutarde furent dès lors rapidement mis au point, de manière à essayer d'améliorer l'action « toxique » sur les leucocytes « malades » tout en essayant de diminuer les nombreux effets secondaires de ces composés. La découverte d'agents cytostatiques se poursuivit à un rythme rapide après la seconde Guerre Mondiale : agents de synthèse, substances extraites des plantes et antibiotiques issus de micro-organismes.

PRINCIPALES FAMILLES DES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES

La chimiothérapie anticancéreuse actuelle utilise de très nombreux produits différents que l'on regroupe en plusieurs familles.

Les agents alkylants représentent la plus ancienne classe des anticancéreux avec les différents dérivés des gaz moutarde. Ces produits agissent directement au niveau de l'ADN en établissant des liaisons fortes (dites covalentes) par l'intermédiaire de groupements alkyls très réactifs. Ces produits sont dits cycle-dépendants car ils sont actifs pendant toute la durée du cycle cellulaire. Les antimétabolites représentent une deuxième famille de composés qui agissent soit en inhibant des enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN soit en s'incorporant de manière frauduleuse au sein de l'ADN. Ils ne sont actifs que sur les cellules en phase S (on les dits donc S dépendants). Ce sont par exemple le 5 fluoro-uracile (ou 5FU) ou encore le méthotrexate. Vient ensuite la famille des antibiotiques antinéoplasiques, qui dérivent de produits naturels extraits de micro-organismes comme les anthracyclines (ou doxorubicine). Une autre famille est constituée par des substances qui sont des « poisons » du fuseau mitotique. Lors de la



18 | À chaque étape du cycle cellulaire, les médicaments sont des poisons qui bloquent le cycle.

mitose, le stock de chromosomes qui vient d'être doublé est réparti strictement de manière égale entre les deux cellules-filles, en migrant spécifiquement le long des microtubules mis en place spécialement pour la phase de mitose. Ces microtubules forment ce que l'on appelle le fuseau mitotique. Les alcaloïdes (extraits de la pervenche) agissent en inhibant la polymérisation des protéines constitutives des microtubules du fuseau mitotique. À l'inverse, les taxanes (comme le paclitaxel) qui sont des dérivés d'une variété d'if (*Taxus brevifolia*) stabilisent de

manière irréversible l'assemblage des microtubules et empêchent leur dépolymérisation. Or, la disparition de ce fuseau mitotique est strictement nécessaire pour mettre fin à la phase de mitose et assurer ainsi la continuité du cycle cellulaire. Ces différents poisons du fuseau sont donc dits « phase M-dépendants ».

La dernière famille d'agents chimiothérapeutique que l'on peut citer est représentée par des inhibiteurs de topoisomérases comme l'etoposide, qui se fixent sur la tubuline, un autre composé des microtubules, et qui empêche également la progression dans le cycle cellulaire.

Comme nous l'avons déjà dit, la chimiothérapie est un traitement spécifique des cellules qui prolifèrent. Les leucémies aiguës lymphoblastiques, qui sont des tumeurs monoclonales des cellules sanguines, ont grandement bénéficié du développement de la chimiothérapie. De même que la maladie de Hodgkin (cancer du système ganglionnaire) aujourd'hui guérie dans plus de 85 % des cas. Dans les années 1960, seulement 20 % des enfants atteints d'ostéosarcomes (tumeur de l'os) pouvaient être guéris, et seulement si la tumeur était détectée suffisamment tôt et enlevée (généralement par une amputation du membre atteint). De nos jours, plus de 60 % des enfants sont désormais soignés et guéris grâce à la chimiothérapie et cela sans avoir recours à une mutilation. De même, le cancer des testicules chez le jeune adulte guérit désormais dans près de 75 % des cas grâce au traitement par la cisplatine. Certains cancers restent cependant totalement insensibles à la chimiothérapie comme le cancer du côlon ou encore le cancer du poumon métastatique. Par ailleurs, les cellules-souches ou les cellules dormantes sont des cellules qui cyclent peu ou très lentement. Leur présence pourrait rendre compte de l'insensibilité de certains types de cancers aux traitements chimiothérapeutiques, et également des phénomènes de récurrence.

TOXICITÉS DES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES

Les agents chimiothérapeutiques peuvent également détruire les cellules saines ! Toutes les cellules engagées dans le cycle cellulaire

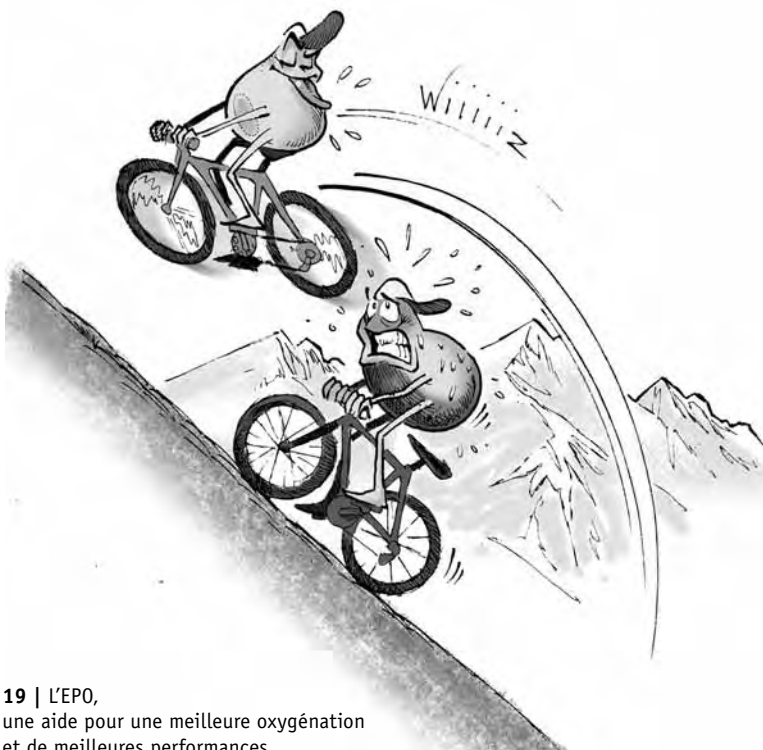
sont en effet sensibles aux agents chimiothérapeutiques. Ainsi l'un des principaux inconvénients des traitements chimiothérapeutiques est la destruction des cellules sanguines, c'est-à-dire des cellules impliquées dans les défenses immunitaires et des globules rouges impliqués dans le transport de l'oxygène et du fer (d'où les problèmes d'anémie*). Plus généralement, on parle de toxicité hématologique, qui consiste en une perte globale de cellules sanguines (neutropénie*), une perte de fer (anémie) ou encore une thrombopénie* (perte des plaquettes). Cette toxicité hématologique des agents chimiothérapeutiques est souvent responsable des complications infectieuses observées chez les malades, par la destruction des cellules impliquées dans les défenses immunitaires. C'est d'ailleurs un problème de vie quotidienne pour les malades qui doivent s'entourer d'un maximum de précautions de stérilité, mais aussi encore malheureusement l'une des principales causes de décès. Le risque d'infection chez les patients traités par chimiothérapie est pratiquement de 100 % si on observe une neutropénie inférieure à $200/\text{mm}^3$. Ces complications infectieuses peuvent malheureusement imposer la mise en route d'une antibiothérapie globale qui peut nécessiter l'hospitalisation du patient, la mise en place de hautes conditions de stérilité (chambre stérile, gants, masques pour les visiteurs).

D'autres types de toxicités sont également courants en chimiothérapie. L'alopécie* (ou perte des cheveux) est par exemple souvent spectaculaire mais elle est toujours réversible. La toxicité gonadique se traduit notamment chez les femmes par un arrêt des règles. Il faut noter également la toxicité cardiaque qui est une caractéristique des anthracyclines, ce qui peut limiter leur utilisation notamment chez les patients les plus jeunes.

TRAITEMENTS PARALLÈLES À LA CHIMIOTHÉRAPIE

Au vu de ces nombreuses toxicités, les chimiothérapies ont nécessité de la part des médecins la mise en place de traitements thérapeutiques parallèles. On parle parfois de traitements palliatifs*. Ces traitements

nécessaires à la survie même du patient, ont pour but par exemple de remplacer la perte des cellules sanguines détruites en même temps que les cellules tumorales. Deux types de « molécules-médicaments » peuvent être utilisés pour stimuler la production de cellules hématopoïétiques. Tout d'abord, le GCSF (ou facteur de croissance granulocytaire) est un facteur de croissance naturellement chargé de réguler la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques présents dans la moelle osseuse. Produit par génie génétique, il est surtout utilisé au cours des traitements d'intensification des doses en chimiothérapie, notamment dans des traitements répétés. Il permet également de stimuler le passage sanguin de cellules souches de la moelle osseuse dans le sang périphérique lors de collectes en vue d'autogreffe* des patients. L'érythropoïétine (EPO) est quant à elle, une protéine qui stimule la production des globules rouges ou hématies (encore appelés érythrocytes, du grec « erythro », rouge) à partir des progéniteurs hématopoïétiques. Cette EPO est produite naturellement par les cellules du rein pour augmenter l'apport d'oxygène aux organes par le sang, notamment au cours de l'effort ou en conditions hypoxiques (par exemple en haute altitude). Dans la plupart des anémies liées à la chimiothérapie, la production d'érythropoïétine naturelle est généralement insuffisante et les progéniteurs hématopoïétiques érythrocytaires sont souvent en nombre limité en raison de l'agent chimiothérapeutique. L'EPO en tant que « molécule médicament » a originellement été développée pour traiter les cas d'insuffisances rénales. Elle est désormais utilisée pour traiter les anémies liées à l'utilisation des sels de platines (utilisé notamment pour soigner les patients atteints d'un cancer des testicules comme par exemple le cycliste américain, Lance Amstrong). Sa tolérance ne posant pas de problème majeur, les indications potentielles de l'EPO en cancérologie devraient s'agrandir. Cependant, le coût élevé de la production de ce type de molécule dite recombinante, sa stabilité et son mode d'administration chez l'Homme ont constitué jusqu'à maintenant le principal frein à une utilisation plus large.



19 | L'EPO,
une aide pour une meilleure oxygénation
et de meilleures performances...

Les seconds types de traitement d'accompagnement sont mis en place pour empêcher la douleur, éviter des effets secondaires souvent très invalidants ou encore améliorer la qualité de vie des malades, par exemple en réduisant la fatigue. La toxicité dite digestive des agents chimiothérapeutique qui entraîne vomissements et nausées est bien connue de tous. Une meilleure connaissance des mécanismes du vomissement a permis d'améliorer le quotidien des patients traités par chimiothérapie, grâce notamment aux antisérotonines qui diminuent l'effet émétisant (c'est-à-dire entraînant les vomissements). Les traitements antidouleur ont aussi été singulièrement améliorés par la prise de morphiniques. Depuis plusieurs dizaines d'années maintenant se développent donc de manière encourageante des prescriptions

parallèles au traitement chimiothérapeutique pour prendre en compte la qualité de vie du malade.

En conclusion, la chimiothérapie est le traitement majeur contre les cellules tumorales proliférantes. Comme la radiothérapie et la chirurgie ne soignent que les tumeurs locales, la chimiothérapie a donc représenté pendant longtemps la seule thérapie pour traiter les tumeurs métastatiques. Malheureusement, elle permet surtout en général d'allonger la survie des patients atteints de ce type très avancé de cancer mais elle ne les guérit que rarement.

CAS PARTICULIER DE L'HORMONOTHÉRAPIE

Comme nous l'avons déjà dit, il n'y pas un cancer mais des cancers. L'hormonothérapie concerne deux pathologies cancéreuses particulières : le cancer du sein et le cancer de la prostate, avec pour objectif la suppression de l'action des hormones au niveau de la prolifération des cellules tumorales dites hormonosensibles. Par définition, une hormone est une substance qui, sécrétée dans le sang par des cellules spécialisées d'une glande quelconque (ovaires, hypophyse, surrénales,...), agit à distance sur des cellules cibles possédant des récepteurs spécifiques (« serrure »). À l'opposé des substances telles que les facteurs de croissance ou les cytokines qui ont des récepteurs présents à la surface de leur cellule (récepteurs membranaires), les hormones ont des récepteurs à l'intérieur des cellules qui agissent directement sur l'ADN (récepteurs nucléaires).

L'hormonothérapie s'est développée au début du ^{xx}e siècle. En 1916, Antoine Lacassagne avait déjà démontré l'action favorisante des œstrogènes sur le développement des « cancers de la mamelle » chez les rongeurs par des expériences de castration chirurgicale. La castration (c'est-à-dire enlever la source naturelle des hormones par ablation des ovaires ou des testicules) a ainsi été le premier traitement antihormonal utilisé. Dès 1941, il avait été démontré que la privation d'androgènes induite par la castration de patients présentant un cancer de la prostate entraînait une réduction de la taille de la tumeur. Cette

proposition thérapeutique était essentiellement intuitive puisque le rôle des hormones et de leurs récepteurs ou encore la relation tumeurs-hormones, était totalement inconnu. Ce n'est par exemple qu'au milieu des années 1970 que l'on a découvert l'existence des récepteurs des hormones à l'intérieur du noyau des cellules issues de la glande mammaire (sein).

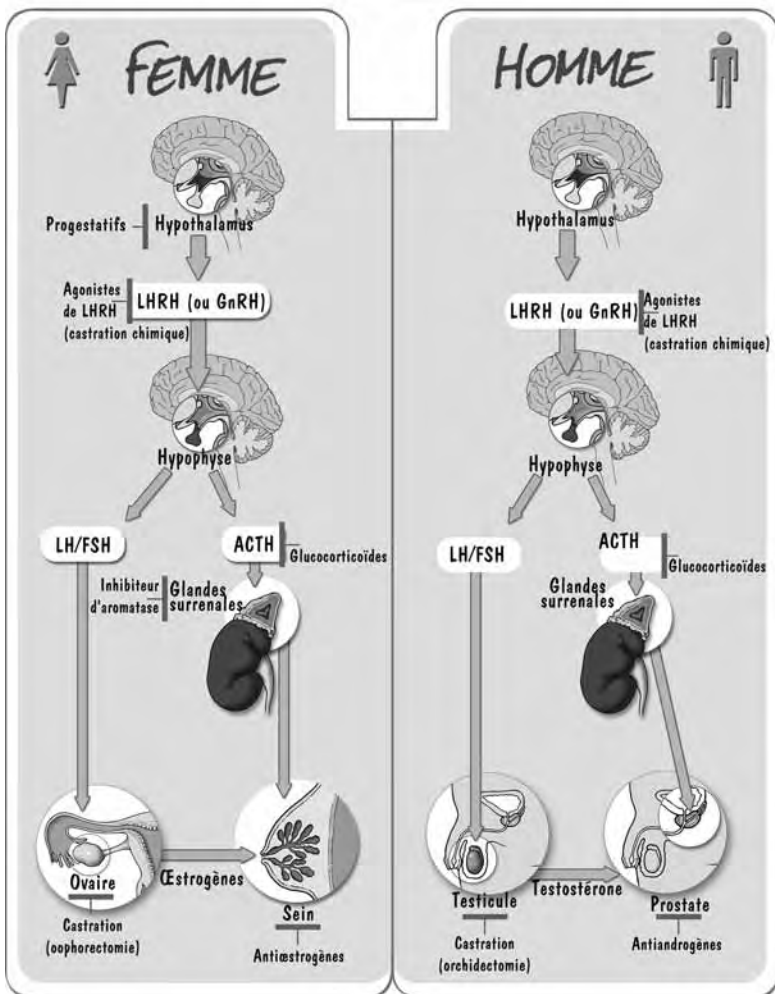
Actuellement, trois types d'hormonothérapies sont utilisés en clinique : la castration, les antihormones de synthèse (antioestrogènes ou antiandrogènes) et les inhibiteurs de la synthèse naturelle de ces hormones. Ces hormonothérapies ont été développées pour réduire le taux d'hormones circulant dans le sang ou pour bloquer l'action de ces dernières au niveau de leurs sites d'action intracellulaire, les récepteurs qui se lient directement à l'ADN. Le récepteur à l'œstrogène est probablement le récepteur hormonal le mieux étudié à ce jour. Les œstrogènes se lient en fait au niveau d'un domaine de liaison spécifique présent sur deux récepteurs qui se sont rapprochés (processus de « dimérisation » des récepteurs). Ensemble ils deviennent alors capables de se lier directement à certaines séquences de l'ADN. Cette liaison récepteur-ADN a pour conséquence l'activation ou la suppression de l'expression de gènes dit œstrogéno-dépendants, généralement directement impliqués dans la prolifération des cellules. Le tamoxifène est actuellement le principal antioestrogène utilisé en oncologie. Son mécanisme d'action est lié à sa capacité de se fixer lui aussi au récepteur des œstrogènes et donc d'entrer en compétition avec les œstrogènes-circulants : on dit qu'il agit comme un inhibiteur compétitif de la liaison récepteur-œstrogène. En fait, le récepteur nucléaire se lie préférentiellement au tamoxifène car ce dernier possède une affinité quatre fois plus forte que les œstrogènes naturels pour les récepteurs nucléaires. Ce complexe formé « non naturel » est très stable (100 fois plus que le complexe hormone/récepteur) et surtout il est incapable d'induire l'expression de ces gènes œstrogénodépendants de prolifération. L'effet sur le cycle cellulaire de ces antioestrogènes a clairement été mis en évidence par des expériences *in vitro* : le tamoxifène

augmente la durée de la phase G1 du cycle cellulaire des cellules cancéreuses du sein. Il agit alors comme un cytotoxique car, en bloquant certaines de ces cellules en phase G1, il induit parfois les phénomènes d'apoptose. Depuis sa découverte en 1966, le tamoxifène est l'hormonothérapie la plus utilisée pour traiter les cancers du sein métastatique. Dans les cancers de la prostate, le flutamide est le médicament antiandrogène qui est le plus efficace (les androgènes étant les hormones impliquées dans la prolifération des cellules de la prostate). Le flutamide agit également en bloquant spécifiquement les récepteurs aux androgènes prostatiques. D'autres médicaments sont utilisés pour bloquer la synthèse ou l'action des hormones.

L'efficacité de ce type de traitement est fonction des conditions hormonales dans lesquelles ils sont utilisés et aussi de la réceptivité (capacité à répondre) aux hormones des cellules. En effet, certains cancers sont dits hormonoindépendants c'est-à-dire que la prolifération des cellules tumorales qui les composent est désormais complètement indépendante de la présence des hormones. Ces cancers « dédifférenciés » en quelque sorte puisque les cellules ont perdu les caractéristiques de leur tissu d'origine (sein ou prostate) ne sont plus sensibles aux antihormones et donc à l'hormonothérapie. Les cancers hormonoindépendants sont souvent beaucoup plus agressifs et plus difficile à soigner que les cancers hormonodépendants. Les cellules tumorales « autonomes » qui les composent, ont entrepris généralement de métastaser, et le médecin soignant doit trouver une autre stratégie thérapeutique plus adaptée (radiothérapie, chimiothérapie, combinaison de produits, etc.). La présence des récepteurs nucléaires dans les cellules tumorales est de ce fait généralement étudiée comme facteur pronostic d'une tumeur primitive du sein ou de la prostate.

Depuis trente ans, l'objectif majeur des traitements contre le cancer est la réduction du volume tumoral et l'amélioration de la survie du malade. La chirurgie demeure encore aujourd'hui la méthode la plus efficace pour les petits foyers tumoraux et sans métastases. La radiothérapie est également majoritairement utilisée pour traiter les

Exemples des stratégies thérapeutiques utilisés dans les cas de cancers hormonodépendants (sein et prostate)



tumeurs locales. La chimiothérapie a donc longtemps été la seule arme thérapeutique pour traiter les tumeurs métastatiques. Malheureusement elle ne permet souvent que d'allonger la survie des patients atteints de ce type très avancé de cancer, mais ne les guérit pas. Il est donc indispensable de détecter le plus tôt possible les cancers, pour les soigner au mieux. Si l'on considère l'ensemble des cancers, la survie à cinq ans est passée de 25 % à 40 %, voire 50 %. Ce net progrès est malheureusement obtenu davantage grâce à des diagnostics plus précoces et aux campagnes de dépistage, indéniablement efficaces pour certains types de cancers (col de l'utérus), qu'à l'efficacité des traitements médicaux proprement dite. Il y a donc en oncologie une forte demande pour de nouveaux types de médicaments plus spécifiques et pouvant atteindre si possible les cellules tumorales à leurs différents stades d'évolution.

9

Quelques bases sur le développement d'un médicament en oncologie

Le développement d'un médicament suit plusieurs phases, de la découverte d'une molécule (sur une cible donnée), aux tests dits précliniques, tout d'abord sur un modèle cellulaire *in vitro* (en « boîtes de culture »), et ensuite chez l'animal, pour des études dites « *in vivo* », puisqu'elles se passent dans le contexte d'un organisme. On appelle ces études « les études précliniques », par opposition aux « essais cliniques » qui se font ensuite sur l'Homme. Ces derniers se divisent en quatre phases, de la phase I à la phase IV. On considère en général que seulement 1 molécule sur 1 000 franchit les différentes étapes, nécessaires et réglementaires, avant une administration chez l'Homme et que, parmi les cinquante nouvelles molécules de chimiothérapie testées chez l'Homme chaque année, une ou deux seulement seront commercialisées.

CRIBLAGE CELLULAIRE ET MÉCANISMES D'ACTION DES « CANDIDATS MÉDICAMENTS »

Dans la mise au point d'un nouveau médicament, la première étape consiste en général à isoler des molécules qui ont un effet antitumoral.

Pendant longtemps, et comme nous l'avons rappelé pour la chimiothérapie, la stratégie a consisté à cribler un ensemble de molécules d'origine naturelle ou de synthèse, pour identifier celles capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales ou de les entraîner à mourir par apoptose. Ces essais de criblage systématique de toutes ces nouvelles molécules s'effectuent sur des lignées de cellules tumorales, *in vitro*, c'est-à-dire cultivées en boîte de pétri dans des conditions stériles, le plus proche possible des conditions physiologiques (37 °C, milieu nutritif, etc.) En chimiothérapie, les agents sélectionnés possèdent une activité cytotoxique (c'est-à-dire qui tue la cellule) ou cytostatique (qui l'empêche de progresser dans le cycle). Ils sont ensuite étudiés avec précision de manière à déterminer leur mécanisme d'action. Nos avancées sur la compréhension des mécanismes du développement tumoral ont permis de mettre en place une stratégie de développement de médicaments dit « moléculaires » – c'est-à-dire qu'ils s'attaquent précisément à une « molécule cible », impliquée dans une ou plusieurs étapes de la carcinogenèse. Citons, par exemple, l'une des cibles actuelles les plus travaillées dans les industries pharmaceutiques, le VEGF. Comme nous l'avons rappelé, le VEGF est impliqué dans les phénomènes d'angiogenèse et c'est donc sur ce mécanisme précis que les tests de criblages cellulaires sont alors orientés (effet sur la prolifération des cellules endothéliales, sur la formation des vaisseaux, etc.). Par ailleurs, les essais cellulaires au laboratoire sont très importants car ils permettent déjà de cibler un type de cancer plutôt qu'un autre. On utilisera par exemple une lignée cellulaire de lymphocytes pour tester les futurs médicaments pour traiter les leucémies. Ces tests dans des modèles cellulaires sont nécessaires avant de travailler chez l'animal (que l'on appelle modèles *in vivo*), essentiellement la souris et le rat, puis parfois le chien et le singe, pour des études plus complexes.

ESSAIS PRÉCLINIQUES CHEZ L'ANIMAL

À l'heure actuelle, et à l'opposé de ce qui est en train de se mettre en place dans l'industrie du cosmétique, aucune méthode substitutive ne

peut remplacer l'étude chez l'animal (expérimentation animale). L'activité du candidat médicament doit être observée dans un contexte physiologique. Les études précliniques chez l'animal permettent d'acquérir les informations concernant l'activité antitumorale (c'est-à-dire bloquant la prolifération, l'angiogenèse ou la métastase, inducteur d'apoptose ou de différenciation), les données de pharmacocinétique* (c'est-à-dire du « devenir » du médicament, depuis son entrée dans l'organisme jusqu'à son élimination, ainsi que sa présence et son accumulation potentielle dans chaque organe) et les premières données de toxicité des futurs médicaments. Sont également évalués chez l'animal les risques mutagènes (essentiellement chez la bactérie) et aussi tératogènes* c'est-à-dire l'apparition d'anomalies du développement embryonnaire et foetal (chez la souris) pour toute nouvelle molécule. Il est inutile de préciser que de nombreuses souris sont ainsi immolées sur l'autel de la science et du développement des médicaments. Cette expérimentation est néanmoins hautement contrôlée. Ces études chez l'animal, bien que nécessaires, ont leurs limites. Il existe ainsi bien des exemples où des molécules efficaces chez la souris se sont révélées totalement sans effet thérapeutique chez l'Homme.



20 | Les essais chez l'animal sont hélas obligatoires avant les essais chez l'Homme.

Comment ces essais chez l'animal se déroulent-ils ? Comme nous l'avons dit, les cellules tumorales humaines sont immortelles et peuvent être maintenues à l'infini en laboratoire. Elles ont par ailleurs la capacité de croître après transplantation. Cette caractéristique est appelée transmissibilité. Elle permet de réaliser ce que l'on appelle des xéno-greffes* (« xeno- » pour étranger), c'est-à-dire que l'on implante des cellules tumorales humaines chez un animal d'une autre espèce (en général, la souris). Pour éviter le phénomène de rejet, ces greffes sont réalisées chez des animaux présentant un déficit immunitaire sévère tels que la souris « nude » (souris sans thymus dite donc athymique, et appelée nude car sans poils) ou la souris SCID (*Severe Combined Immuno Depression* qui ne possède ni lymphocyte B et ni lymphocyte T). Ce que l'on essaye alors de faire est de soigner un cancer « humain » induit chez l'animal. Une autre approche d'expérimentation animale consiste à « créer » un cancer chez une souris par exemple en la traitant avec un carcinogène connu. C'est le modèle de carcinogénèse induite dont nous avons déjà parlé. D'autres modèles expérimentaux pour l'étude du développement des cancers consistent à « créer » des animaux auxquels on enlève ou on rajoute un gène, que l'on suppose impliqué dans le développement ou la progression tumorale. On parle ainsi d'animal « knock out » (ou nullizygote) lorsqu'on a enlevé un gène (par exemple le gène p53) ou bien d'animal transgénique lorsque l'on surexprime un gène (par exemple le gène ras, qui est surexprimé dans les cancers de la peau). Ces modèles fournissent une multitude d'informations sur le développement tumoral et le rôle d'une déficience génétique sur l'exposition à un carcinogène environnemental. Ces études sont un prérequis scientifique mais aussi éthique avant toute administration chez l'Homme, puisque toutes les données obtenues sur les effets toxiques, mutagènes, tératogènes ou carcinogènes chez l'animal sont ensuite extrapolées à l'Homme. Cependant ces extrapolations ne peuvent pas prendre en compte toutes les différences possibles, notamment de métabolisation*, de ces composés entre les différentes espèces. Ces études précliniques sont

par ailleurs une exigence réglementaire, c'est-à-dire obligatoire pour le dépôt de dossier de mise sur le marché d'un médicament auprès des organismes nationaux, européens ou internationaux. Elles sont obligatoires pour tester les « candidats médicaments » chez l'Homme.

ESSAIS CLINIQUES PROPREMENT DITS

Les essais cliniques se divisent en quatre phases majeures : les phases I, II, III et IV. Les essais de phase I concernent la première administration du candidat médicament chez l'Homme. Contrairement à ce qui se pratique pour d'autres pathologies (cardiologie, thrombose...) où la première administration chez l'Homme se fait obligatoirement sur des « volontaires sains » ne présentant aucun symptôme de la pathologie étudiée, les essais de phase I en oncologie portent sur des malades atteints d'un cancer résistant aux différentes thérapeutiques actuellement sur le marché (c'est-à-dire en échec thérapeutique). Tous les patients de ce type peuvent entrer, s'ils le souhaitent, dans un essai de phase I sauf si leur état vraiment est trop altéré. Une fois sélectionnés, ils doivent donner leur consentement par écrit, après avoir été dûment renseignés sur la méthodologie (le protocole) et les risques potentiels d'un nouveau traitement.

Les études de phase I sont en général proposées à des patients qui présentent un type de tumeur susceptible de répondre au traitement d'après les résultats obtenus lors des études précliniques (des essais cellulaires réalisés à la fois sur des lignées de cellules humaines tumorales de même type et chez l'animal). Elles se basent également sur les données cliniques issues d'études précédentes effectuées avec des molécules similaires – lorsqu'elles existent. Le choix des patients traités en phase I est difficile : il concerne des patients qui présentent des tumeurs n'étant pas ou plus sensibles aux médicaments déjà connus (phase avancée du cancer et/ou en échec thérapeutique). La dose initiale est proposée de manière empirique, elle correspond en général à 1/10^e de la dose létale observée chez la souris. La détermination de la dose optimale tolérée de médicament est obtenue par augmentation

progressive de la quantité administrée. Ces essais ne durent généralement qu'entre trois à neuf semaines pour le patient. Leur objectif est essentiellement de déterminer la tolérance humaine, de définir une première dose optimale à administrer et d'évaluer les principales caractéristiques pharmacocinétiques (le devenir du médicament dans un organisme complet). Ces connaissances sont essentielles mais insuffisantes pour prédire l'efficacité et la tolérance au traitement du patient.

Vient ensuite la phase II. Son but est d'évaluer l'efficacité d'une molécule sur une pathologie donnée. Les études doivent permettre de déterminer les toxicités majeures et leur incidence pour le patient afin d'écarter rapidement en particulier les molécules inefficaces, tout en prenant garde de ne pas éliminer à tort un traitement efficace. Les molécules de chimiothérapie sont administrées selon les mêmes modalités à de petits groupes homogènes de patients dont le nombre peut varier mais présentant tous le même type de cancer. Par ailleurs, ces essais de phase II ont pour but de confirmer les résultats préliminaires obtenus en phase I et de définir le plus précisément possible la dose maximale tolérée (encore appelée DMT), les toxicités possibles du nouveau candidat médicament (effets sur le nombre de leucocytes et les plaquettes, etc.), ainsi que le schéma d'administration optimal pour le patient (injection du produit, traitement oral, nombre de prises de médicaments, cycles et durée du traitement, etc.). En général, si le taux de réponse au traitement est inférieur à 20 %, la molécule est abandonnée. Sinon elle est comparée à d'autres molécules dont on connaît les effets thérapeutiques au cours des essais de phase III.

Les essais cliniques de phase III visent à évaluer l'efficacité thérapeutique du « candidat médicament ». L'efficacité est déterminée en comparaison avec un traitement de référence (un autre médicament déjà sur le marché et ayant fait ses preuves). Les essais de phase III ne sont réalisés que si, et seulement si, les études de phase II indiquent clairement un bénéfice pour les malades engagés dans ces essais. La sélection de la population chez qui l'on va évaluer le bénéfice

thérapeutique d'un nouveau traitement est donc primordiale. L'efficacité thérapeutique est évaluée sur un groupe beaucoup plus important de patients, recrutés généralement à l'échelle nationale et internationale (souvent plusieurs centaines de sujets). Il est en effet nécessaire d'augmenter le nombre de malades afin de pouvoir conclure sur une différence statistiquement significative entre deux groupes de patients étudiés : l'un recevant la chimiothérapie de référence, l'autre le candidat médicament comme nouveau traitement thérapeutique. Ces différences doivent se traduire au niveau d'un bénéfice en termes de survie, de durée ou de taux de réponse, et de moindre toxicité. Les études sont faites en « double aveugle », c'est-à-dire que ni le médecin qui soigne ni les patients ne connaissent le type de produit administré (candidat médicament, molécule de référence ou encore placebo*). Cette démarche a pour but d'évaluer les effets observés de la manière la plus objective possible.

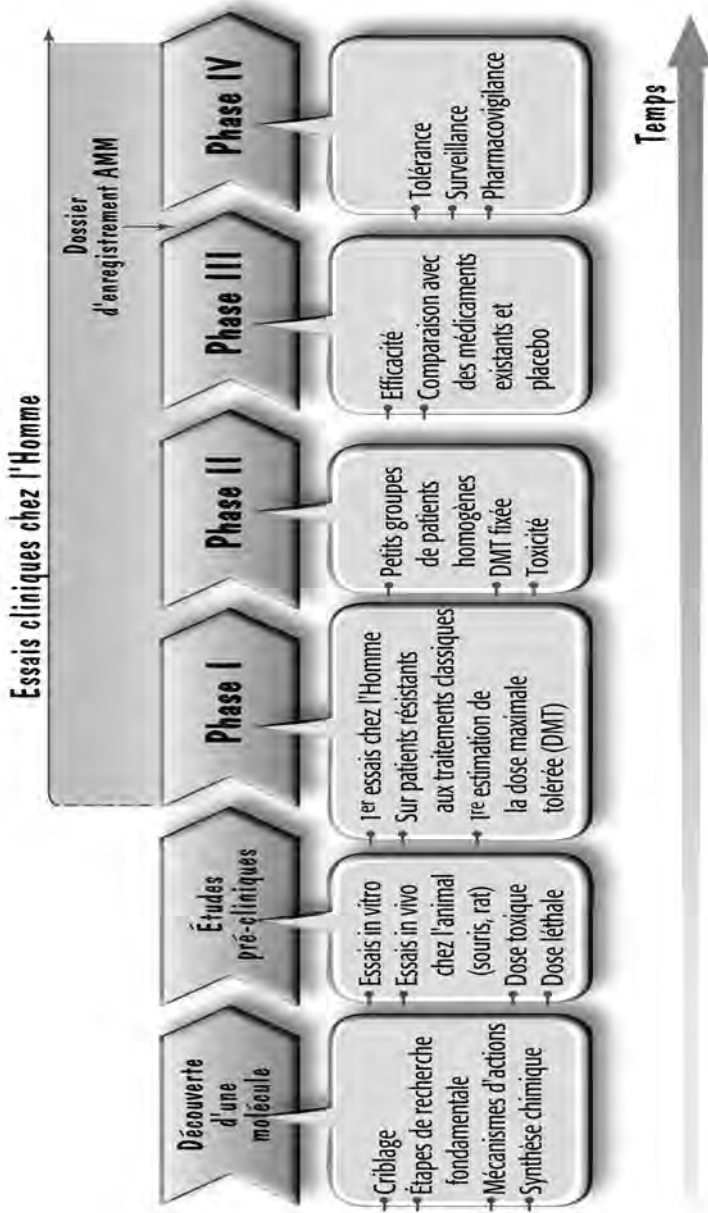
En France, les conditions réglementant les essais cliniques sont définies par la loi « Huriet » du 20 décembre 1988. Cette loi précise les modalités d'administration des molécules, les conditions d'information des patients et de recueil de leur consentement. Elle impose également aux industriels et aux laboratoires de recherche la soumission de tous les protocoles d'essais cliniques à un comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CPPRB). Les CPPRB ont pour tâche de rendre un avis sur la pertinence du projet, la qualité des investigateurs et de protéger les intérêts du malade en évaluant le rapport bénéfices/risques de chaque essai clinique.

L'industriel qui souhaite commercialiser une nouvelle molécule pharmaceutique doit obligatoirement faire une demande d'autorisation de mise sur le marché ou AMM*. Cet enregistrement est la reconnaissance par les pouvoirs publics de l'existence d'un nouveau médicament et la reconnaissance de son utilité. Elle se fait après une évaluation précise d'un dossier qui doit récapituler toutes les données biologiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques de la nouvelle molécule. Après évaluation du rapport bénéfices/risques

de la molécule, cette AMM fixe les indications, les modalités d'utilisation et les restrictions éventuelles de la molécule candidat médicament qui devient alors un médicament à part entière.

Enfin les essais cliniques de phase IV se déroulent après la mise sur le marché du médicament. Ils évaluent l'efficacité et la tolérance dans les conditions usuelles de prescription. Ils débouchent sur la pharmacovigilance* qui implique chaque médecin prescripteur et chaque patient recevant le nouveau médicament sur une population nationale et internationale. Tous les effets secondaires rencontrés, c'est-à-dire toutes les anomalies relevées chez le patient recevant un médicament, doivent normalement être reportés auprès des autorités sanitaires. Entre la découverte d'une molécule dite « candidat médicament » et l'administration à un premier patient, il s'écoule en moyenne de 5 à 12 ans. La FDA (Food and Drug Administration, États-Unis) considère que plus de 80 % des candidats médicaments entrant en développement clinique échouent à démontrer un quelconque effet thérapeutique et ne sont donc pas approuvés comme médicaments. Plus de 50 % de ces molécules disparaissent en phase III. La FDA a comptabilisé que, aux États-Unis, le coût d'une molécule depuis la découverte en laboratoire jusqu'à cette phase III s'élève de 0,8 à 1,7 milliard de dollars. Les coûts de développement sont donc énormes et ceux des traitements des patients deviennent exorbitants. Par ailleurs, certaines molécules peuvent être retirées après leur mise sur le marché. Ainsi, récemment, une molécule, le rofecoxib, inhibiteur de COX-2 utilisé pour la prévention du cancer de côlon, a été retirée du marché car elle avait entraîné des problèmes cardiovasculaires après 18 mois de traitement des patients en essai clinique. La « safety » du médicament, c'est-à-dire les effets secondaires possibles et la toxicité, doit donc être appréhendée au mieux. Il existe malheureusement très peu de moyens efficaces pour connaître la totalité des effets indésirables avant le passage chez le patient.

Pendant des années, le cancer a été avant tout considéré comme une maladie de cellules proliférant de manière anarchique et incontrôlée



21 | Les phases de développement d'un médicament sont lentes, progressives et coûteuses car elles doivent s'enchaîner rigoureusement.

(ce qui est un fait admis). On ne prenait pas en compte les autres phénomènes, tels que l'échappement à la mort (contrôle de l'apoptose), ou encore les processus associés aux tumeurs solides comme l'angiogenèse, les processus de migration, d'invasion et de métastase, ou bien encore la dormance de certaines cellules tumorales qui réapparaissent lors des récidives (les rechutes). L'efficacité des médicaments « classiques » (tels que ceux proposés par la chimiothérapie) étant malheureusement très largement insuffisante pour le traitement des cancers avancés (notamment métastatiques), il existe de nos jours une forte demande pour le développement de nouvelles molécules plus spécifiques et également de stratégies thérapeutiques innovantes.

10

Nouvelles stratégies thérapeutiques

On sait aujourd'hui que l'on meurt très rarement de la tumeur primaire (initiale) et généralement des tumeurs secondaires ou métastases, c'est-à-dire essaimées par la voie sanguine ou lymphatique. La chimiothérapie, l'hormonothérapie et la radiothérapie empêchent la prolifération des cellules. Elles ne bloquent en quelque sorte que la première phase du développement tumoral et s'avèrent inefficaces pour tous ces cancers détectés à des phases trop tardives et notamment les cancers ayant déjà métastasé. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont donc été entreprises pour essayer de bloquer les différents mécanismes impliqués dans le développement et la progression tumorale. Le développement de molécules antiangiogéniques pour essayer de bloquer le développement des vaisseaux, de molécules proapoptotiques pour « faire mourir » des cellules tumorales devenues immortelles ou alors de molécules anti-métastatiques pour bloquer le déplacement des cellules, a constitué trois des axes majeurs de la recherche thérapeutique de ces dernières décades.

Par ailleurs au lieu de se concentrer sur des poisons à large spectre d'action (comme majoritairement les molécules citées en

chimiothérapie), les nouveaux médicaments se sont voulu être des armes plus pointues et donc théoriquement plus spécifiques. On a ainsi parlé des anticorps monoclonaux thérapeutiques comme des « magic bullets », c'est-à-dire de missiles très précis, hautement spécifiques, n'ayant qu'une seule cible, en théorie, son antigène*. De nombreuses « small molécules », c'est-à-dire des petites molécules, ont également été développées par les industries pharmaceutiques. Ces petites molécules sont censées venir bloquer un mécanisme d'action précis tel que l'activation d'un récepteur, notamment en se substituant à la molécule originale synthétisée en cas de tumeur (par exemple le VEGF).

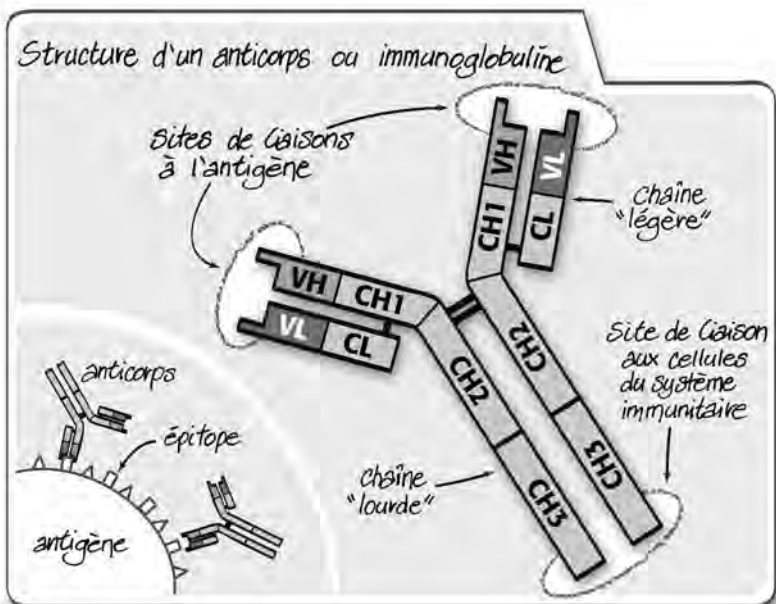
RENFORCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE OU LE SECONDER

Les caractéristiques de la cellule tumorale que nous avons déjà décrites (potentiel illimité de réplication, capacités de dispersion par métastase, d'invasion des tissus, d'échappement à la mort, de mise en place et de maintien de systèmes vasculaires) sont telles que le système immunitaire, même dopé, ne jugule pas la prolifération maligne. Les différentes approches de l'immunothérapie reposent sur l'idée générale que le système immunitaire pourrait intervenir pour prévenir l'apparition des tumeurs ou encore limiter leur croissance grâce à leurs capacités à reconnaître et à détruire spécifiquement les cellules tumorales. On distingue des stratégies d'immunothérapies « passives » et des stratégies d'immunothérapies « actives ».

L'immunothérapie passive

Voyons tout d'abord, l'immunothérapie passive dite adoptive. Elle a connu une vogue très importante à la fin des années 1960 sans connaître le succès escompté. Elle consiste en quelques mots à essayer d'utiliser les différentes lignes de défenses naturelles pour lutter contre le développement du cancer. Techniquement, des cellules du système immunitaire du patient (essentiellement des lymphocytes T) sont prélevées et cultivées au laboratoire. Elles sont alors incitées (stimulées) à proliférer en présence de facteurs de croissance (par exemple

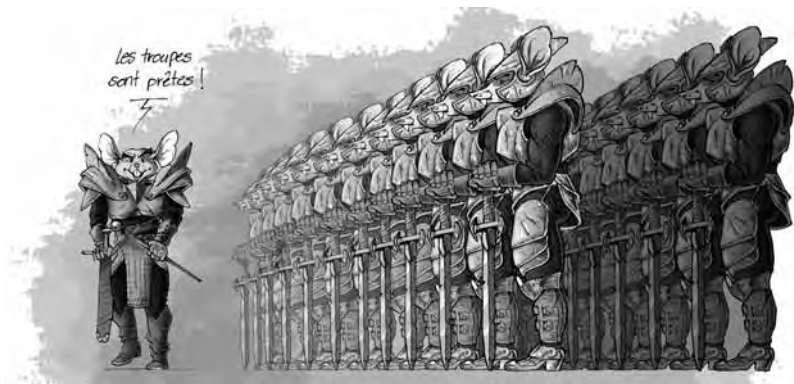
l'interleukine 2), et développent leur capacité à détruire les cellules « anormales ». Après plusieurs semaines de culture *in vitro*, elles sont réinjectées au patient. Cette stratégie passe difficilement le stade des essais cliniques. Elle reste lourde, coûteuse, et ne peut être pratiquée que dans des institutions spécialisées.



22 | L'anticorps, arme redoutable pour lutter contre les cellules cancéreuses.

Une seconde approche d'immunothérapie passive adoptive a alors été d'essayer de mimer le système immunitaire en injectant au patient des anticorps spécifiques produits au laboratoire, en se substituant en quelque sorte au système en place défaillant, débordé ou inefficace. Physiologiquement, les anticorps sont normalement synthétisés par les lymphocytes B lorsque ceux-ci sont en présence d'un antigène, c'est-à-dire une molécule qui est étrangère à l'organisme (protéine, virus, bactérie). Cette approche thérapeutique a notamment bénéficié

d'une nouvelle technologie : la production d'anticorps monoclonaux, c'est-à-dire d'anticorps spécifiques d'une partie de protéine (que l'on appelle épitope antigénique) par des cellules particulières de souris. Cette découverte a d'ailleurs valu à leurs inventeurs, Georges Kohler et César Milstein, le prix Nobel en 1985.



23 | Une armée d'anticorps chimériques et humanisés sur le pied de guerre contre les cellules cancéreuses.

Plusieurs anticorps monoclonaux sont ainsi passés avec succès des essais chez l'animal aux essais chez l'Homme. Panorex (ou Edrecolomab) est par exemple un anticorps de souris, utilisé en essais cliniques, dans des cas de cancer métastatique du côlon (en association avec la 5FU) qui reconnaît une molécule appelée EpCam. Cependant, étant d'une autre espèce animale, cet anticorps a entraîné des réactions immunitaires (c'est-à-dire la production par le receveur d'anticorps « anti-anticorps » de souris). L'avènement d'anticorps chimériques murins/humains obtenus par génie génétique a ouvert de nouvelles perspectives. Ces anticorps combinent une partie d'origine souris (partie variable) spécifique de l'antigène et une partie d'origine humaine (partie constante). Ils n'induisent que peu ou pas d'anticorps « anti-anticorps injectés » par le receveur et peuvent donc être utilisés pour des traitements répétés chez l'Homme. Le premier anticorps

monoclonal utilisé comme médicament en oncologie qui a été disponible en France, est le Rituximab. Cet anticorps chimérique (moitié souris-moitié humain) reconnaît une molécule appelée CD20, exprimée par les lymphocytes B tumoraux de plus de 90 % des lymphomes malins non hodgkiniens. Chez des patients réfractaires aux traitements usuels, des taux de réponse de l'ordre de 50 % ont même été observés sans problème majeur de toxicité. Des stratégies de combinaison avec les chimiothérapies classiques sont actuellement en cours d'évaluation. Un autre exemple est l'anticorps humanisé contre le récepteur tyrosine kinase HER/neu appelé trastuzumab (ou Herceptin), prescrit en complément de chimiothérapie classique (paclitaxel) pour le cancer du sein métastatique, chez des patients présentant une surexpression de ERB-B2. Les anticorps Rituximab et Herceptin ont clairement permis d'augmenter la survie des patients en supplément à la chimiothérapie classique dans différents essais cliniques chez l'Homme. De même, depuis le 12 janvier 2005, la Commission européenne a délivré une AMM à l'Avastin ou bevacizumab, pour le traitement des patients atteints de cancer du colon, en combinaison avec le 5FU, pour tous les instituts européens. Ce traitement approuvé par la FDA depuis janvier 2004, permet d'augmenter la survie de ce type de cancer de 6 mois environ. Cet anticorps monoclonal humanisé se lie en fait au facteur de croissance angiogénique VEGF et peut réduire de ce fait la formation de vaisseaux dans la tumeur (l'angiogenèse) et donc la progression tumorale. Beaucoup d'espoirs sont venus de ce premier traitement antiangiogéniques et cet anticorps est actuellement testé dans de nombreux autres types de cancers métastatiques, qui n'ont que peu de possibilités thérapeutiques.

Le développement d'anticorps thérapeutiques a connu un réel essor ces quinze dernières années. En 2005, on comptait huit anticorps approuvés comme « médicaments » par les différentes autorités américaines et européennes, c'est-à-dire sur le marché pour soigner les malades atteints de cancers. Plus de 152 de ces « anticorps

médicaments » sont également actuellement en phases précliniques et cliniques toutes pathologies confondues. Il faut cependant noter qu'il faut environ sept ans pour que l'un de ces anticorps devienne un médicament pour le patient, depuis sa phase de découverte, sa production au laboratoire jusqu'aux essais chez l'Homme.

Les 8 anticorps monoclonaux utilisés actuellement en oncologie

Nom commercial	Nom de l'anticorps	Origine	Cible	Approuvé en / Type de cancer	Société
Avastin®	Bevacizumab	Humanisé	VEGF	2004 Cancer du colon	Genentech, EU Roche, Suisse
Erbix®	Cetuximab	Chimérique	EGFR	2004 Cancer du colon	ImClone Systems, EU
Bexxar®	Tositumomab	¹³¹ I Souris	CD20	2003 Lymphome NHL	GlaxoSmithKline, UK
Zevalin®	Ibritumomab	¹¹¹ In Souris	CD20	2002 Lymphome NHL	Biogen Idec, EU
CamPath®	Alemtuzumab	Humanisé	CD52	2001 Leucémie LLC	Ilex Genzyme, EU
Mylotarg®	Gemtuzumab	Humanisé	CD33	2000 Leucémie LAM	Wyeth, EU
Herceptin®	Trastuzumab	Humanisé	Her2/neu	1998 Cancer du Sein	Genentech, EU Roche, Suisse
Rituxan®	Rituximab	Chimérique	CD20	1997 Lymphome NHL	Genentech, EU Roche, Suisse

24 | Déjà huit anticorps sont utilisés comme médicaments en 2006.

L'immunothérapie active

L'immunothérapie « active » maintenant consiste à stimuler directement le système immunitaire du patient. Deux types d'approches sont possibles. La première consiste à utiliser des substances produites naturellement par l'organisme pour stimuler chez un patient la production des cellules de défense spécialisées (comme les cellules NK, les macrophages et granulocytes) capables de détruire les cellules tumorales. Par exemple, l'interleukine 2 (IL 2) ou l'interféron alpha (IFN-α) sont produits par génie génétique (c'est-à-dire par insertion du gène dans des cellules « tubes à essais ») pour en obtenir de grandes

quantités. Cette stratégie s'est montrée très efficace dans le cas notamment des leucémies myéloïdes chroniques, où l'IFN- α peut permettre la rémission complète des patients. Cette molécule représente également le seul traitement palliatif (augmentation de la survie de quelques mois) des mélanomes métastatiques. Ces substances injectées ont cependant parfois des effets secondaires très invalidants liés à la dose et ne sont par ailleurs, utilisables que dans quelques types de cancer.

La seconde approche est représentée par la « vaccination anti-tumorale ». La vaccination est une méthode couramment utilisée dans le cas des maladies infectieuses. À l'heure actuelle en oncologie, cette stratégie thérapeutique consiste majoritairement à prélever des cellules tumorales d'un patient donné et à les réadministrer sous forme de mélanges de fragments, susceptibles de déclencher une réponse immunitaire chez ce même patient. Même s'il existe des résultats intéressants dans différents essais cliniques (notamment pour le mélanome), cette approche reste encore très expérimentale et toujours en cours de développement. Les utilisations des vaccins et anticorps monoclonaux thérapeutiques sont généralement regroupées sous le terme de « biothérapies* » puisqu'elles utilisent les lignes de défense naturelle au contraire de traitements tels que la chimiothérapie (poisons) ou la radiothérapie (rayons).

DES TRAITEMENTS POUR RÉTABLIR L'HOMÉOSTASIE : EXEMPLE DES MÉDICAMENTS PROAPOPTOTIQUES

L'une des nouvelles stratégies dans le développement de drogues anticancéreuses consiste à stimuler la différenciation cellulaire ou les mécanismes de l'apoptose. C'est une manière d'essayer de rééquilibrer la « balance » de l'homéostasie tissulaire en provoquant la mort ou le suicide cellulaire des cellules cancéreuses en excès de prolifération. Cette stratégie est d'autant plus utile que de nombreuses cellules tumorales acquièrent également une résistance progressive à l'apoptose induite par les médicaments classiques de chimiothérapie.

Par exemple, depuis leur découverte il y a une dizaine d'années, l'oncogène bcl-2 et les oncogènes de la même famille ayant une fonction antiapoptotique ont représenté une « cible thérapeutique » de choix notamment dans les tumeurs monoclonales du sang (les leucémies). Ces cellules tumorales prolifèrent et ne semblent plus sensibles aux mécanismes d'apoptose, notamment en surexprimant bcl-2.

Trois stratégies thérapeutiques ont été envisagées par les chercheurs pour passer outre l'effet cytoprotecteur de bcl-2 :

- bloquer la transcription du gène bcl-2 ;
- induire une dégradation de l'ARN messenger en utilisant des oligonucléotides dits antisens ;
- attaquer directement la protéine en utilisant des « petites molécules » spécifiques.

Des rétinoïdes synthétiques, déjà sur le marché, ont montré une capacité à réduire l'expression de bcl-2 au niveau de son gène. Certains essais cliniques utilisant des inhibiteurs des enzymes impliquées dans les modifications de la chromatine (appelés HDAC) ont montré une réduction également de l'expression de bcl-2 dans les leucémies. Leurs effets sur ces pathologies ne sont pas spécifiques et ils sont toujours en cours d'étude. Les premiers inhibiteurs spécifiques de l'ARN messenger de bcl-2 sont des molécules dites « antisens » (Augmerosen, G3139) qui ciblent les six premiers codons de la séquence codante du gène de bcl-2. Le G3139 a montré des effets modérés lorsqu'il est administré seul, mais semble plus efficace en combinaison avec certaines chimiothérapies dans les lymphomes et les AML. Ces oligonucléotides « antisens » sont toujours en cours d'essais cliniques (en phase III). Les médicaments qui ciblent directement la protéine bcl-2 sont également entrés en essais cliniques chez l'Homme. Le plus avancé est le Gossypol (phase II), produit naturel issu des graines de coton. Il se lie à la surface de la protéine bcl-2 et induit effectivement l'apoptose des cellules tumorales de leucémies et de lymphomes dans les modèles animaux (dits modèles précliniques). Cependant certaines toxicités sont apparues en phase I et des nouvelles générations de ce type de molécules

issues de synthèse chimique sont en développement pour essayer de les résoudre. En tout, une dizaine de molécules ciblant bcl-2, essentiellement issues de synthèse chimique, sont actuellement en développement (essais précliniques ou essais cliniques de phase I et II). D'autres stratégies pour bloquer d'autres effecteurs de l'apoptose comme les caspases (enzymes induisant directement la destruction de la cellule) sont également en développement. Aucune de ces molécules n'est pour l'instant sur le marché.

LES TRAITEMENTS ANTIANGIOGÉNIQUES

Le fait que les tumeurs solides dépendent de la mise en place d'un réseau vasculaire sanguin avait été observé au début du ^{xx}e siècle. Mais il fallut attendre 1971 pour qu'un américain, Judah Folkman, aujourd'hui célèbre pour ces travaux dans le domaine de l'angiogenèse, suggère qu'une inhibition de cette angiogenèse tumorale pouvait représenter une stratégie efficace pour traiter les tumeurs solides les plus évoluées. Dans des modèles animaux expérimentaux, l'efficacité d'une telle thérapie antiangiogénique a ainsi été clairement démontrée dès 1993 avec un anticorps murin anti-VEGF qui agissait à la fois sur la croissance de la tumeur et la formation de métastases. C'est seulement en février 2004, que la FDA aux États-Unis a approuvé ce même anticorps de souris « humanisé » anti-VEGF, appelé bevacizumab (ou Avastin, Genentech, voir plus haut) pour le traitement des cancers colorectaux avancés, en combinaison avec un agent chimiothérapeutique, la 5-fluorouracil (5FU). Ce traitement dit « combiné » a montré au cours des essais de phase III, un effet net sur l'augmentation de la survie des patients. La majorité des molécules développées dans un premier temps ont surtout été des substances capables de bloquer les facteurs favorisant l'angiogenèse ou facteurs proangiogéniques comme le VEGF. D'autres traitements antiangiogéniques visent à l'inverse à renforcer les inhibiteurs naturels de l'angiogenèse telles que l'endostatine. Les médicaments antiangiogéniques doivent par définition bloquer l'angiogenèse et, comme expliqué dans les

Exemples des médicaments anti-angiogéniques en développement en 2006

Nom du médicament	Nature du médicament	Mécanisme d'inhibition de l'angiogénèse	Stades de développement (types de cancers)
Bevacizumab ou Avastin	Anticorps Monoclonal	Bloque le VEGF	Approuvé (colon, poumon, rein, sein)
VEGF Trap	Fragment d'anticorps	Bloque le VEGF	Phase I/II
SU11248	Petite molécule de synthèse	Inhibiteurs des récepteurs tels que le VEGFR, PDGFR ou encore c-Kit	Phase III (GIST)
Bay 439006 ou Sorafenib	Petite molécule de synthèse	Inhibiteurs de raf mais aussi des récepteurs tels que VEGFR	Phase III (rein)
PTK787 ou Vatalanib	Petite molécule de synthèse	Inhibiteurs des récepteurs tels que VEGFR, c-Kit, PDGFR	Phase III (colon et rein) Phase II (mésothéliome) Phase I (leucémies)
Endostatin	Protéine recombinante	Intervient directement sur la croissance des cellules endothéliales	Phase I/II
Angiostatin	Protéine recombinante	Intervient directement sur la croissance des cellules endothéliales	Phase I/II
Thalimomide	Petite molécule de synthèse	Bloque différents processus impliqués dans l'angiogénèse	Phase III (rein, myelome multiple)
Cilengitide	Peptide	Inhibiteur des intégrines, bloque l'adhésion et l'attachement des cellules endothéliales	Phase II (mélanome, glioblastome)
Angiozyme	Ribozyne	Bloque le récepteur du VEGF	Phase I/II

25 | De nouveaux médicaments antiangiogéniques sont en développement : ils portent de nombreux espoirs.

chapitres précédents, devraient pouvoir bloquer l'apport en oxygène et en nutriments de la tumeur. Ils se sont par conséquent essentiellement révélés comme des cytostatiques (arrêt de la croissance tumorale) plutôt que des cytotoxiques (mort des cellules tumorales). Ces nouveaux candidats médicaments sont toujours au stade de développement.

Avec l'Avastin, cet anticorps monoclonal antiVEGF, il existe désormais pour les chercheurs et les industriels du médicament une preuve du concept que les traitements antiangiogéniques combinés à la chimiothérapie permettent d'augmenter significativement la survie de patients atteints de cancers très développés. Par ailleurs, certaines voix s'élèvent pour dire que ce type de médicaments (en phase III pour l'instant) sont toujours testés sur des cas de cancers, ou très développés, ou en échec thérapeutique. Ils pourraient être beaucoup plus efficaces sur des tumeurs moins envahissantes, disons plus jeunes en âge de développement. Des essais cliniques supplémentaires seront nécessaires pour évaluer ce type de nouvelles stratégies thérapeutiques.

LES TRAITEMENTS ANTIMÉTASTATIQUES

Comme nous l'avons dit, il n'y a malheureusement pas à l'heure actuelle de traitement vraiment spécifique des métastases. Des cibles possibles pour bloquer la progression métastatique sont évidemment les enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire, telles que les protéases (dégradant les protéines) ou encore les glycanases (dégradant les sucres). Ainsi, les MMP, qui dégradent de nombreuses molécules de la matrice extracellulaire, ont reçu une attention toute particulière en tant que cibles thérapeutiques pour limiter l'invasion tumorale. Depuis le début des années 2000, plusieurs produits ont en effet montré des effets bénéfiques chez l'animal au cours des études précliniques. Bien que ces inhibiteurs de MMP soient plutôt bien tolérés chez l'Homme (les douleurs musculaires sont les effets secondaires les plus fréquents), ils n'ont rencontré que des succès très limités dans les essais cliniques toujours en cours chez les patients atteints de cancers métastatiques. De la même manière, certaines substances naturelles telles que les héparines de bas poids moléculaires ont été mentionnées comme ayant des effets antimétastatiques sur des modèles animaux expérimentaux de carcinogenèse. Elles sembleraient bloquer l'adhésion des cellules tumorales aux cellules endothéliales ou encore des cellules tumorales avec les plaquettes (ce que l'on appelle l'adhésion cellule-cellule),

notamment en agissant plus spécifiquement sur des molécules d'adhésion appelées sélectines. Cependant les mécanismes d'action de ces différents types de molécules sont toujours en cours d'étude dans des essais *in vitro* ou chez l'animal (précliniques). Il faudra attendre des essais cliniques chez l'Homme pour connaître leur valeur thérapeutique comme candidat médicament. Finalement, des glycanases telles que l'héparanase dont nous avons déjà parlé sont surexprimées dans de nombreux types de cancer. Elle représente donc une voie thérapeutique possible pour empêcher la progression tumorale. Plusieurs molécules inhibitrices plus ou moins spécifiques de cette enzyme sont actuellement en phase de développement dans plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques.

CONCLUSION

Depuis quelques années, nous pouvons observer le succès de certains nouveaux types de médicaments comme l'anticorps trastuzumab anti-HER2/neu dans le traitement des cancers du sein exprimant le gène ErbB2, l'inhibiteur d'aromatase letrozole dans les traitements des cancers du sein, l'inhibiteur de kinase appelé imatinib mesylate pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques et plus récemment les cancers gastro-intestinaux, l'inhibiteur du protéasome bortezomib pour le traitement des myélomes multiples, l'inhibiteur du récepteur de l'EGF comme le gefitinib, qui a été approuvé pour les cancers du poumon ou encore l'anticorps cetuximab qui a été approuvé pour le traitement des cancers colorectaux très avancés. Cependant, ces nouveaux types de médicaments plus spécifiques que les molécules de chimiothérapie classique traitent seulement quelques types de cancers, et donc une toute petite partie seulement des cohortes de malades atteints d'un cancer. Par ailleurs, ces nouveaux médicaments ont nécessité des ressources tellement énormes (argent, temps et patients « cobayes » pour les essais cliniques) qu'ils sont aujourd'hui parfois outrageusement chers pour le système de santé public de nombreux pays.

PARTIE 3

DÉTECTER À TEMPS ET PRÉVENIR TOUTE LA VIE

11

Détection des cancers : la nécessité des dépistages...

Nos plus grands succès dans la lutte contre le cancer viennent de l'identification des lésions précancéreuses. Plus la tumeur est petite, disons même jeune en âge de développement, plus elle est facile à soigner dans l'état actuel de nos connaissances. À l'inverse, les succès de guérison pour des tumeurs bien établies sont très réduits, voire parfois inexistants. Et encore malheureusement de nos jours, 80 % des malades seraient diagnostiqués à un stade incurable. Parallèlement au développement de nouveaux traitements thérapeutiques, les médecins avec l'aide des chercheurs ont donc essayé de développer des techniques de plus en plus fines et précises pour essayer de détecter au plus tôt les cancers naissants. Il apparaît qu'à un stade précoce de développement de la tumeur, non seulement les cellules tumorales à détruire sont moins nombreuses, mais également elles ne présentent pas encore toutes les anomalies génétiques leur permettant de résister ou de s'adapter aux traitements thérapeutiques. Des programmes de dépistage précoces des cancers ont été mis en place dans les différents pays occidentaux pour détecter les cancers chez le plus grand nombre et donc favoriser la lutte contre le cancer.

DÉFINITION DU DÉPISTAGE

Par définition, le dépistage est le fait d'examiner un ensemble de sujets « bien portants » pour détecter chez certains d'entre eux les signes d'une maladie débutante. Le dépistage des cancers a clairement pour but de réduire la mortalité et éventuellement l'incidence en identifiant des lésions précancéreuses telles que les dysplasies dans les cancers du col de l'utérus et de l'œsophage, les polypes (ou adénomes) dans le cancer du côlon. Un test de dépistage doit pouvoir être appliqué à des millions d'individus sains mais ayant un risque de maladie tout au long de leur vie variant de moins de 1 % (cancer invasif du col de l'utérus) à environ 10 % (cancer du sein). Ce test doit par ailleurs être facilement applicable et acceptable par le plus grand nombre, sensible, spécifique et non nocif. Le frottis vaginal a ainsi clairement montré son efficacité. Dans le cas du cancer du côlon, le dépistage systématique est également possible à grande échelle. En effet, il existe un test appelé « Hemocult » qui permet de détecter la présence de sang dans les matières fécales. Il suffit d'envoyer une plaquette placée en présence des selles par le patient qui l'envoie ensuite au laboratoire spécialisé pour l'analyse.

Le coût d'un test de dépistage doit être également supportable par le système de santé de chaque pays pour pouvoir être utilisé à travers le monde, même dans les pays les plus pauvres. Des méthodes de détection ultraprécises et également peu invasives pour le confort des patients ont vu le jour mais elles restent réservées à quelques centres de soins haut de gamme, et dans une minorité de pays. Il convient également de favoriser les dépistages sans tomber dans les excès. Comme les lésions détectées ne se transforment pas systématiquement en cancers évolutifs, le dépistage ne doit pas mener à un excès de traitement, comme cela a été reporté dans les débuts des dépistages par frottis vaginal où l'on a parfois enlevé l'utérus de manière trop systématique simplement par principe de précaution.

MÉTHODES DE DÉTECTION DES CANCERS

La détection des tumeurs peut se faire par observation ou par palpation de grosseurs, par prélèvement de cellules ou biopsies, par

clichés ou imageries, par recherche d'anomalies génétiques ou encore par recherche de molécules sériques, c'est-à-dire circulantes et donc accessibles après une simple prise de sang. Ces deux dernières méthodes de détection sont actuellement des voies de recherche importantes : on parle de recherche de biomarqueurs, c'est-à-dire de marqueurs biologiques de la cancérogenèse.

Détection des cancers par palpation

C'est évidemment la technique la plus ancienne de détection des cancers. Les « grosseurs » ou anomalies d'un organe sont détectées visuellement ou après palpation. Toute anomalie à la surface de la peau peut ainsi être facilement détectée par le patient et soumise à l'œil expert du médecin. La recherche de grosseur par palpation est un examen rapide pour un dépistage de cancer du sein qui peut être pratiquée par les gynécologues mais aussi par toutes les femmes au quotidien. Cette technique a clairement ses limites. Il faut savoir qu'une tumeur du sein « palpable » d'environ 2 cm, c'est déjà une masse de 10 milliards de cellules cancéreuses, évoluant depuis environ 5 à 10 ans. Le toucher rectal est également un moyen de détecter les cancers de la prostate et les cancers du côlon. Le diagnostic entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne et le pronostic ne peuvent cependant se faire qu'après prélèvement de tissus et sous observation microscopique par le médecin anatomopathologiste.

Détection des cancers par prélèvement de cellules ou par biopsies

La présence d'une tumeur maligne est toujours confirmée après l'analyse microscopique de cellules issues d'un prélèvement de cellules soit circulantes soit d'un tissu épithélial, ou alors issues d'une biopsie, c'est-à-dire d'un prélèvement chirurgical d'une pièce de tissu. L'observation histologique des tumeurs est importante car elle permet au médecin anatomopathologiste* de connaître le stade

de développement du cancer au moment de la consultation. Cette démarche est évidemment entreprise après détection ou « suspicion » de tumeur par différentes techniques (palpation, imageries, douleur osseuse, etc.).

Comment se réalise cette analyse ? Les cellules individuelles, telles que les cellules circulantes sanguines prélevées par simple prise de sang ou alors les cellules superficielles d'un épithélium prélevées lors de frottis (par exemple sur coton) sont étalées sur une lame de verre pour être observées au microscope. Les morceaux de tissus solides prélevés sur une « tumeur présumée » généralement après intervention chirurgicale et anesthésie, sont d'abord traités (par exemple inclus dans de la paraffine) pour pouvoir être découpés de manière régulière et en « tranches » suffisamment fines (épaisseur d'une cellule) afin d'être observables sous le microscope.

L'analyse microscopique des tumeurs permet la recherche de cellules « anormales » au sein d'un tissu donné (type histologique de la tumeur). Elle permet également d'estimer le degré de malignité qui s'exprime généralement en « grade tumoral » (grade I pour le moins malin jusqu'à IV pour le plus malin) et aussi de déterminer le degré d'extension locale, c'est-à-dire les capacités des cellules tumorales à envahir les tissus sains environnants. Par ailleurs, l'utilisation d'outils spécifiques que l'on appelle sondes ou marqueurs de l'état tumoral (par exemple la présence d'un oncogène), ainsi que l'utilisation de colorations particulières permettent également d'atteindre le niveau moléculaire au sein des cellules tumorales.

Lors de la biopsie, il faut noter le risque entrevu par nombre de médecins de dispersion de cellules tumorales dans le flot sanguin par saignement lors de l'acte de prélèvement. Par ailleurs, certaines tumeurs sont parfois inaccessibles et la réalisation d'une biopsie peut être considérée comme dangereuse pour la survie du patient. C'est pourquoi certains médecins rechignent parfois à demander des prélèvements pour analyse et sont en demande de développement de tests moins invasifs et plus prédictifs.

Un exemple de succès du dépistage : le frottis vaginal

C'est en fait en 1928 que George Papanicolaou, alors professeur d'anatomie au centre médical de Cornell à New York, décrit ce qui sera la base du test de détection du cancer du col de l'utérus par frottis. Sous microscope, il observa dans le liquide vaginal recueilli chez une femme atteinte d'un cancer utérin, la présence de cellules « anormales », qui étaient toutes de très grande taille. Ces cellules sont celles que l'on observe dans les états ou lésions précancéreuses que l'on appelle désormais dysplasies. Il multiplia ensuite régulièrement cette observation chez ses patientes. Dès 1943, il préconisa alors sa méthode de détection moins invasive que la technique de prélèvement chirurgical, très lourde et nécessitant une anesthésie. Il faudra cependant attendre 1947 pour que ce test soit validé officiellement et pratiqué de manière systématique chez toutes les femmes en âge d'avoir des rapports sexuels. Le frottis vaginal a été une avancée considérable dans le domaine du dépistage et il a permis de faire régresser de manière exceptionnelle la mortalité par ce type de cancer dans tous les pays développés. Il est rapide : il consiste aujourd'hui simplement à promener délicatement un bâtonnet à la surface du col de l'utérus pour recueillir les cellules superficielles que l'on observe ensuite au microscope. Cette analyse permet ainsi de révéler un cancer à l'état naissant, bien avant tout envahissement des tissus et de métastase. Un dépistage par un frottis peut réduire l'incidence, c'est-à-dire le développement des phases précancéreuses en cancers et consécutivement la mortalité par cancer du col de l'utérus.

Détection des cancers par clichés et imageries

C'est déjà en 1895 qu'un Allemand, le professeur Roentgen de l'Université de Wurtzbourg, découvrit en manipulant les tubes de Crookes (ces ampoules, encore appelées œufs électriques, mises au point en 1879 par le physicien anglais William Crookes) des rayons invisibles qui possèdent la singulière propriété d'impressionner des plaques photographiques. C'est parce que personne n'en connaissait

alors la nature que ces rayons furent d'ailleurs appelés rayons X. Ce rayonnement avait en outre la fabuleuse propriété de traverser un grand nombre de corps opaques. En installant une plaque photographique, il obtint au développement une image des contours de sa propre main où les os apparaissaient en clair. La première radiographie venait de voir le jour. Les rayons X traversent ainsi facilement les cavités de l'organisme contenant de l'air, les tissus mous, mais sont arrêtés par les os, les dents, les métaux. La plaque photographique située face à la source de rayons X et derrière le sujet sera donc fortement exposée en regard des tissus mous et faiblement en regard des os et des tissus denses. La radiographie du sein (mammographie) ou des poumons permet clairement de détecter les deux types de cancers. Il est à noter que les clichés radiographiques des poumons peuvent faire partie des stratégies de prévention primaire des cancers (dépistage) lors des visites médicales régulières dans les entreprises.

Revenons sur la mammographie c'est-à-dire l'examen radiologique du sein. Techniquement, elle permet d'identifier les taches claires (les tumeurs) sur des clichés radiographiques. La mammographie représente une avancée majeure dans le dépistage du cancer du sein : elle permet en effet de voir des lésions de quelques millimètres seulement alors qu'une palpation attentive du sein par un médecin ne peut détecter de masse en dessous du centimètre. On passe ainsi à une détection de 10 milliards à moins de 1 milliard de cellules tumorales. Une mammographie permet donc de détecter des tumeurs plus jeunes en âge de développement, c'est-à-dire de moins de cinq ans et qui seront donc plus faciles à traiter.

Les techniques d'imageries médicales ont fait d'énormes progrès ces trente dernières années. L'invention du scanner est due à l'ingénieur britannique Hounsfield en 1971. Son principe est fondé sur la mesure de l'absorption d'un faisceau de rayons X par une structure corporelle donnée sachant que l'absorption des rayons X est proportionnelle à la densité du tissu traversé. L'organe à examiner est balayé par une source tournante de rayons X qui effectue un mouvement circulaire autour

de lui tandis qu'un détecteur de rayons X, situé face à la source accomplit un mouvement parallèle. Le scanner permet de réaliser des coupes transversales du corps humain et d'obtenir des images précises d'un organe même interne. Sa principale application concerne le diagnostic précoce des tumeurs, notamment cérébrales, ainsi que l'exploration radiologique directe d'organes jugés antérieurement inaccessibles, comme le pancréas. À l'heure actuelle, le PET Scan (*positron emission tomography*), basé sur la détection d'un composé « traceur » radioactif (généralement une molécule de glucose marquée au fluor radioactif ou ^{18}F fluorodéoxyglucose ou FDG), permet de localiser avec une très grande précision les tumeurs, mais surtout d'en réaliser une réelle topographie, c'est-à-dire d'en apprécier les formes et les contours exacts. Cette technologie est basée sur l'incorporation préférentielle par ces cellules tumorales en forte activité de prolifération de cette molécule marquée (qui reste piégée à l'intérieur des cellules tumorales). Cette méthode de détection est ultraprécise car elle permet de déceler les micrométastases invisibles sur des clichés radiographiques. Cependant cette technologie reste limitée car très coûteuse. Elle est présente seulement dans des centres spécialisés.

D'autres technologies ont permis des progrès considérables dans la détection des cancers. C'est par exemple l'utilisation des ultrasons pour essayer de détecter les structures tumorales (doppler, échographies abdominale, etc.) ou encore les techniques d'endoscopie, c'est-à-dire l'utilisation de caméras pour observer en suivant les conduits originaux des organes internes comme la trachée, les bronches, l'œsophage, l'estomac, la vessie, le côlon, etc.

Prenons par exemple le cas de la colonoscopie. Le cancer du côlon et du rectum représente la deuxième cause de mort par cancer en France après les cancers du poumon et bien avant les cancers de la prostate ou du sein. On connaît l'évolution lente de ce type de cancer à partir d'une tumeur bénigne ou lésion précancéreuse que sont les adénomes, plus connue sous le nom de polype. Ces lésions précancéreuses peuvent être aisément détectées grâce à la colonoscopie. Techniquement, une

caméra est placée à l'extrémité d'un tube souple et une pince associée à ce tube permet quant à elle les prélèvements notamment pour enlever les lésions précancéreuses déjà identifiées. Cette technique mise au point dans les années 1970 permet d'explorer la muqueuse intestinale sur une plus grande distance que les huit centimètres du toucher rectal. Le recul sur les données obtenues après trente ans de dépistage a montré que l'éradication des polypes lors de colonoscopie prévient clairement l'apparition des cancers du côlon. Ainsi aux États-Unis, chez un groupe de plus de 10 000 personnes de plus de 40 ans soumis à une expérience de dépistage par colonoscopie et enlèvement des polypes lorsque détectés, la mortalité par cancer du côlon a été de 43 % inférieure à celle observée chez un groupe de 10 000 personnes non soumis à ce type de dépistage sur une période de dix ans. Le dépistage des personnes à risque (mutation APC ou p53) ou présentant des anomalies (comme un saignement dans les selles) pourrait également permettre de diminuer les chiffres de mortalité par cancer du côlon.

Les examens d'imagerie permettent un diagnostic morphologique et topographique de la tumeur. Cependant comme nous l'avons dit, il reste important et nécessaire de faire une ponction ou biopsie des cellules tumorales pour pouvoir connaître le stade d'évolution du cancer. Ces différentes techniques d'imageries représentent sans aucun doute une avancée considérable pour l'oncologie et elles permettent d'espérer pouvoir apprécier le phénomène métastatique le plus précocement possible afin d'essayer de l'enrayer tant qu'il en ait encore temps.

Détection des cancers par recherche de marqueurs génétiques

Après la découverte de gènes directement impliqués dans la cancérogenèse (oncogènes et antioncogènes), les généticiens ont vu dans la recherche de marqueurs génétiques de nouvelles opportunités dans la détection des tumeurs « à venir » ou de celles déjà en place. Cela peut effectivement être le cas pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de prédisposition au cancer. Si seulement 10 % de tous les

cancers de l'ovaire sont d'origine héréditaire, 90 % de ces formes héréditaires présentent en fait des mutations des gènes BCRA ! Si les personnes présentant ces anomalies génétiques sont diagnostiquées précocement, elles peuvent être plus facilement suivies ou soignées (le traitement consiste à retirer les ovaires de manière à limiter l'influence des hormones comme facteurs carcinogènes). De même, 45 % des cancers du sein présentent une mutation sur le gène BCRA. De nombreuses campagnes de dépistage de recherche de gènes familiaux ont donc été lancées pour favoriser les études génétiques notamment auprès des familles ayant déjà eu un ou plusieurs membres touchés par un cancer du sein ou un cancer de l'ovaire. L'intérêt de ce type d'étude de recherche des gènes potentiellement impliqués dans un cancer familial doit être souligné car ces études ont été essentielles pour comprendre les mécanismes de développement des cancers et améliorer les traitements thérapeutiques. Il est important de rappeler que ces études épidémiologiques sur les familles présentant des pathologies rares ont souvent permis les grandes découvertes : les mécanismes de réparation de l'ADN (pour les patients atteints de Xeroderma pigmentosum), le développement des cancers du côlon et le gène APC et le rôle des antioncogènes, avec les patients souffrant du syndrome de Li-Fraumeni. C'est en effet une étude rétrospective portant sur 648 enfants atteints de rhabdomyosarcomes qui avait permis dès 1969 à deux épidémiologistes, Frédérick Li et Joseph Fraumeni, de caractériser une nouvelle forme d'agrégation chromosomique (appelée dès lors le syndrome de Li-Fraumeni). Celle-ci est associée à des sarcomes et des cancers du sein correspondant à une mutation de la p53 (qui ne sera identifié comme antioncogène qu'en 1990). Même si ces modifications génétiques à transmission familiale sont des événements rares, la recherche de modifications de l'ADN est sans aucun doute une aide précieuse au diagnostic.

En fait, cette recherche de gènes défectueux ou manquants (après mutation) peut aussi aider le médecin à diriger le traitement et la thérapie à choisir. Si on revient au gène p53 présenté plusieurs fois dans

l'ouvrage, une réponse à la radiothérapie ou à la chimiothérapie peut dépendre en partie de l'état du gène p53 dans les tumeurs en croissance. La pharmacogénétique est ainsi une nouvelle approche thérapeutique qui consiste à adapter le traitement au type de tumeur, c'est-à-dire aussi à adapter le traitement suivant les mutations génétiques observées dans un type de tumeur chez un patient donné. La recherche de la présence et du taux de récepteurs aux œstrogènes des cellules tumorales est également très utile pour prévoir l'efficacité d'un traitement par hormonothérapie des patientes atteintes de cancer du sein. De la même manière, la recherche du gène HER-2 va permettre d'évaluer l'utilité et la réponse au trastuzumab (inhibiteur spécifique de HER2) des patientes atteintes de formes très avancées de cancer du sein.

Détection par recherche de marqueurs sériques

Un biomarqueur est par définition une substance produite par les tumeurs qui peut être libérée dans le sang, et dont la concentration dans le sang pourrait être représentative de la nature et de la taille de la tumeur. À l'heure actuelle, les marqueurs tumoraux sériques sont majoritairement utilisés pour suivre l'évolution des tumeurs au cours des traitements plutôt que pour le diagnostic. La présence d'ACE (ou antigène carcino-embryonnaire) est couramment vérifiée, mesurée et surveillée dans le sang des patients atteints de cancer du côlon, ainsi que chez les patientes atteintes d'un cancer des ovaires. L'alpha-fœtoprotéine (AFP) est une protéine sécrétée dans de nombreux cancers digestifs et dont la présence peut révéler notamment l'existence de cancer du foie (ou hépatocarcinome). Les taux d'hCG (ou gonatrophine) sont normalement très bas chez un sujet sain et leur variations peuvent donc aider au dépistage de tumeurs des cellules germinales (cancers des testicules, choriocarcinome placentaire). Le taux du marqueur CA125 est dosé chez les patientes atteintes de cancer des ovaires pour connaître leur réponse aux traitements thérapeutiques. Le dosage des catécholamines circulantes est également utilisé pour suivre l'évolution d'un cancer rare appelé neuroblastome. Dans les cancers

du pancréas et parfois du côlon, on peut également rechercher la présence de l'antigène CA19/9. Le taux de PSA (*prostate-specific antigen*) est régulièrement contrôlé dans le sang pour évaluer la taille de la prostate (dans les cas de BHP) et pour suivre l'évolution des tumeurs dans les cas de cancers de la prostate. Malheureusement ces marqueurs sériques ne concernent qu'un tout petit nombre de types de cancers. Le marché de ces biomarqueurs sériques représente à l'heure actuelle un marché considérable et il y a énormément d'énergie et d'argent mis par les industries pharmaceutiques pour rechercher dans d'autres types de cancer de nouvelles substances capables de détecter la présence de cellules cancéreuses avant, pendant et après le traitement.

DÉPISTAGE ET PSYCHOLOGIE

Le cancer est toujours une réelle angoisse des temps modernes dans nos sociétés occidentales. Le cancer a d'ailleurs depuis bien longtemps investi notre langage courant où il incarne un mal surnois, qui ronge lentement de l'intérieur et sur qui personne n'a réussi à prendre le contrôle. Ainsi le chômage est décrit comme le cancer d'une société.

Par ailleurs, cette maladie touche toutes les classes de la société, les riches, les pauvres, les inconnus comme les plus célèbres. Il est d'autant plus dérangeant que chacun voudrait pouvoir connaître un moyen efficace de s'en protéger, un peu comme on essaierait de mettre en place des règles d'hygiène pour se protéger d'une maladie contagieuse. Malheureusement, on ne possède pas à l'heure actuelle de panacée, pas de remède miracle ou de magie contre le cancer.

En dehors de toute métaphore, le cancer est présenté comme l'une des maladies les plus cruelles. C'est un ennemi tapi dans l'ombre, qui se jette sur l'individu isolé, d'autant plus redouté qu'il offre le spectacle de la souffrance. L'horreur et la peur du cancer se dégagent ainsi des témoignages sur la mort du cardinal de Richelieu qui décéda en 1642 d'un cancer du rectum ou encore de celle d'Anne d'Autriche, terrassée en 1666 par un cancer du sein. Si l'ampleur quantitative du fléau a souvent été sous-estimée au cours des siècles, ce n'est pas seulement à

cause de diagnostics erronés mais plutôt à cause de la pudeur du malade qui n'osait et n'ose toujours pas consulter avant des stades avancés de la maladie. Il existe ainsi encore bien souvent une peur de savoir, une volonté d'ignorer la maladie, un facteur psychologique qui empêche le patient de consulter dès qu'il reconnaît une « grosseur ». Il est indispensable d'éduquer le plus grand nombre pour qu'ils aillent consulter et qu'ils parlent à leur médecin dès qu'ils détectent une anomalie.

Encore aujourd'hui, une tumeur ne devient détectable que lorsqu'elle contient environ 1 milliard de cellules. Pour y parvenir, il a fallu au moins 30 divisions cellulaires successives (2^{30} ou 10^9 cellules). En absence de traitement, elle continuera à proliférer jusqu'à atteindre 10^{12} cellules, c'est-à-dire un volume de $1\,000\text{ cm}^3$ (et la mort du patient). Seulement dix divisions supplémentaires de l'ensemble de la masse tumorale auront alors été requises pour parvenir à cette taille fatale. La taille de la tumeur reste d'ailleurs l'un des principaux facteurs de pronostic utilisés en cancérologie. De fait, il nous faut admettre que l'essentiel de l'évolution d'un cancer (initiation, immortalisation, promotion et progression) a lieu avant le seuil de détection des cancers (détection clinique), avant que l'on ait même connaissance de la maladie. La phase préclinique d'un cancer du sein peut atteindre huit ans, celle d'un cancer de la peau, une vingtaine d'année.

Il apparaît certes plus que jamais important de favoriser les dépistages précoces, mais aussi d'améliorer nos conditions de vies de manière à limiter les facteurs de risques identifiés lors du développement des cancers. Des méthodes de prévention existent pour essayer de combattre cette maladie favorisée par notre civilisation actuelle (surexposition au tabac, soleil, vieillissement de la population, etc.) et nous allons les revoir ensemble maintenant.

12

Une prévention qui passe surtout par l'éducation

Prévenir est toujours mieux que guérir nous dit l'adage populaire. La lutte contre le cancer pourrait être vue de manière simpliste : éliminer toutes les sources de cancer ! Des études du *National Cancer Institute* aux États-Unis avaient ainsi constaté que 70 voire 80 % des cancers étaient une conséquence du style de vie et donc, en théorie, pouvaient être prévenus.

Concernant la lutte contre le cancer, plusieurs niveaux de prévention du cancer ont alors été définis. La prévention primaire consiste à écarter dans la mesure du possible les causes du cancer et donc principalement d'éliminer les carcinogènes. La prévention secondaire est essentiellement représentée par le dépistage. Il faut détecter le plus tôt possible les tumeurs, dans leurs formes précoces (les lésions précancéreuses) afin de les enlever ou de les traiter lorsqu'elles sont encore accessibles ou bien sensibles aux traitements actuels. Ceci constitue le niveau tertiaire de la prévention anticancéreuse, c'est-à-dire le traitement thérapeutique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou biothérapies).

DES SUCCÈS POUR LA PRÉVENTION PRIMAIRE

Le premier niveau de prévention, dite primaire, consiste donc à enlever si possible toutes les sources de carcinogènes. On a pu clairement déterminer l'impact de ce type de prévention dans le cas de l'aflatoxine (simplement en contrôlant la chaîne alimentaire), des expositions professionnelles à l'amiante (où l'élimination totale de la source devrait être réellement possible) ou encore aux radiations ionisantes (système de protection par exemple chez le radiothérapeute). Évidemment le succès de cette prévention dépend fortement des pouvoirs politiques, de leur volonté d'investissement et aussi, comme nous allons le voir, de la volonté de chacun.

Prenons quelques exemples concrets. Le cancer de l'estomac est toujours au deuxième rang mondial des cancers les plus meurtriers (après le cancer des bronches) et 750 000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an. Typiquement, le développement de ce type de cancer présente d'énormes variations géographiques très nettement influencées par des facteurs d'environnement, d'habitudes alimentaires et aussi par le niveau socio-économique des pays. Ainsi, une baisse de l'incidence des cancers gastriques a été observée depuis une cinquantaine d'années dans les pays occidentaux. Celle-ci peut être très largement attribuée à l'acquisition par chaque foyer des moyens de réfrigération des aliments, leur permettant ainsi une meilleure conservation sans avoir recours à des salaisons ou des saumures, qui sont clairement reconnues aujourd'hui comme facteurs de risque de cancérisation. Ces moyens de réfrigération ont d'une part limité la propagation des bactéries telles qu'*Helicobacter pylori* (agent cocarcinogène dont nous avons déjà parlé), mais d'autre part ils ont aussi permis de préserver et de conserver les légumes et les fruits, sources de molécules antioxydantes (donc ayant un rôle protecteur contre le développement des cancers) et aussi de fibres qui permettent de diminuer les risques de cancers du côlon.

Un autre exemple de succès de la prévention primaire vient des résultats obtenus sur l'incidence des cancers du foie (au troisième rang

mondial après les cancers des poumons et de l'estomac) après des programmes de vaccinations. Il y a encore malheureusement aujourd'hui plus d'un million de personnes atteintes de cancers du foie dans le monde avec également d'énormes différences de répartitions géographiques. En Asie du Sud-Est, le cancer du foie cause environ 70 % des décès par cancers chez les hommes et pratiquement 45 % chez la femme. À l'inverse, seulement 2 % des morts par cancers sont imputables aux hépatocarcinomes aux États-Unis. Il faut également savoir que les « armes » thérapeutiques disponibles pour ce type de cancer sont extrêmement limitées. La transplantation hépatique reste la meilleure thérapie, même si elle n'accorde pourtant qu'une augmentation de la survie de 3 à 5 ans dans la majorité des cas. De plus, les transplantations de foie ne sont accessibles qu'aux patients plus ou moins aisés des pays occidentaux, riches ou industrialisés, où l'incidence est la plus faible. L'hépatectomie partielle (c'est-à-dire l'ablation d'une petite partie du foie) est associée à une survie de 30 %. D'une manière globale, le cancer du foie est donc encore de nos jours de très mauvais pronostic et nous ne possédons aucun traitement ou médicament efficace. Il faut donc lutter contre les « déclencheurs » connus de ce type de cancer : le virus HBV, l'alcool et l'aflatoxine. Depuis la commercialisation du vaccin anti-HBV, nous savons que l'incidence de ce type de cancer peut clairement être contrôlée. À Taïwan, une étude avait montré que grâce à un programme massif de vaccinations entre 1980 et 1990, l'incidence est tombée en quelque dix ans de 0,7/100 000 à 0,3/100 000 chez les enfants de moins de quinze ans. Par ailleurs, l'action carcinogène de l'HBV est augmentée en présence de deux autres cocarcinogènes bien connus, qui pourraient également être clairement contrôlés par des conditions de simples mesures d'hygiène ou d'éducation : l'aflatoxine et l'alcool.

Prenons maintenant le cas du tabagisme. Nous savons aujourd'hui que plus de la moitié des fumeurs réguliers mourront à cause des multiples carcinogènes présents dans le tabac. Rappelons d'ailleurs au passage que le tabac augmente le risque de bien d'autres types de

pathologies que les cancers, comme les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires (asthme, bronchite chronique, etc.). Pour donner quelques chiffres, le tabac a été responsable en l'an 2000 en France, de plus de 55 000 décès chez l'Homme dont 31 000 par cancers (bronches, vessie, larynx). En moyenne, les fumeurs meurent 10 à 15 ans plus tôt que les non-fumeurs. Après des années de bataille et de publicités plus ou moins provocatrices, il semblerait cependant que ces campagnes successives de lutte contre le tabagisme réussissent petit à petit à convaincre une partie de la population. Les industries du tabac parvenaient très facilement à critiquer les chiffres et les méthodes d'analyse des nombreuses études épidémiologiques sur le rôle carcinogène du tabac. Il est vrai que ces dernières étaient tout simplement biaisées à cause de la présence d'autres carcinogènes dans la vie des fumeurs rentrant dans les statistiques. Heureusement, les premiers chiffres montrant le réel impact d'un arrêt de la consommation de tabac sur le développement de cancer du poumon ont été publiés récemment sur des populations contrôlées (certaines faites par des médecins fumeurs eux-mêmes). Des études révélées en 2005 par des chercheurs de l'institut Gustave Roussy à Villejuif ont montré que la réduction de la consommation de cigarettes était, au contraire des idées reçues, une stratégie bien peu efficace pour diminuer le risque de cancer du poumon (par exemple passer de 10 à 5 cigarettes par jour). Seul l'arrêt total du carcinogène (selon le schéma classique, initiation, promotion et progression tumorale que nous avons décrit ensemble) permet de diminuer le risque de développer un cancer (on passe à d'un risque de base 20 à risque de base 1).

Par ailleurs, il a été clairement établi depuis de très longues années maintenant que la cigarette, même inhalée de manière passive, entraîne les mutations originelles qui sont à la base même du développement des cancers. Pourtant, les politiques en France discutent encore des heures sur le droit ou la nécessité de dire clairement si tel établissement public doit être non-fumeur. Qui peut dire dans nos villes européennes et surtout méditerranéennes qu'il peut vivre sans n'être jamais au

contact de la fumée de cigarettes d'un ami, d'une connaissance ou d'un quidam dans la rue? La volonté de prévention du cancer dans nos sociétés concernant ce type de carcinogène doit donc être une volonté personnelle mais aussi collective et politique.

LA PRÉVENTION DES CANCERS PROFESSIONNELS

Pour la prévention des cancers professionnels en Europe, il faut continuer à convaincre les dirigeants d'entreprise d'améliorer les conditions de travail et évidemment de suivre la législation en place. Soulignons la chance dans nos pays occidentaux d'avoir des organismes tels que l'InVs (Institut de Veille Sanitaire) au contraire de ce qui se passe dans le reste du monde et surtout les pays en voie de développement ! Sans tomber dans l'extrême et dans une lutte sociale à tout prix, il est important pour chacun de rester vigilant sur les risques encourus sur le lieu de travail. Revenons quelques instants sur Percival Pott, ce chirurgien anglais, qui fut sensible très tôt à la destinée tragique des petits ramoneurs. Cette situation n'existait pas qu'en Angleterre, mais aussi en France et en Belgique. On connaissait le malheur de ces enfants mais beaucoup fermaient les yeux. Ce philanthrope anglais de la fin du XVIII^e siècle milita activement pour une législation du travail et peut donc être considéré comme à l'avant-garde de la lutte sociale.

D'autres exemples existent encore de nos jours. Le scandale de l'amiante est ainsi un événement récent. L'amiante, qui est un composé dérivé de la transformation d'un minéral appelé asbeste, est encore extrait aujourd'hui dans certaines parties du monde (notamment au Canada). Cependant des chercheurs du CNRS avaient alerté depuis 1970 les pouvoirs publics sur les effets cancérigènes de ce composé utilisé pour ses propriétés d'ignifugation et de calorifugation. Or, il a fallu attendre près de vingt ans pour que l'amiante soit interdit dans les lieux privés et publics. L'exposition des personnes ayant travaillé de manière quotidienne avec l'amiante est aujourd'hui encore à l'origine de près de 50 % des cancers déclarés d'origine professionnelle en France. Comme nous l'avons dit, les composés carcinogènes sont

malheureusement très nombreux. En France, une législation est en place : chacun doit être informé des risques liés aux produits qu'il utilise ou manipule. Les chefs d'entreprise ont normalement et moralement le devoir d'informer et de fournir les protections nécessaires aux ouvriers manipulant les produits répertoriés comme carcinogènes par l'IARC.

Tableau des principaux cancers reconnus d'origine professionnelle

Types de cancers	Substances
Cancers des bronches (poumon)	Amiante Sels de chrome Oxyde de fer Arsenic Mattes de nickel Radiations ionisantes
Mésothéliome	Amiante
Glioblastome (tumeur du cerveau)	Dérivés nitrosés
Cancer de la peau	Suies, huile et goudrons de houille Arsenic
Cancer de la vessie	Amines aromatiques Colorants (congo, etc.)
Leucémies	Radiations ionisantes Benzène
Sarcomes osseux	Radiations ionisantes
Angiosarcomes du foie	Arsenic Chlorure de vinyle
Cancer des sinus de la face	Poussières de bois Mattes de nickel

26 | Quelques substances bien connues dont on sait qu'il vaut mieux les éviter.

LA CHIMIOPRÉVENTION : UNE PRÉVENTION PASSANT PAR L'ALIMENTATION ?

Des types de cancers ont été très clairement associés aux habitudes alimentaires comme cela a pu être observé dans les populations de migrants, par exemple des Japonais aux États-Unis. Les campagnes de publicité pour inciter les Européens à manger de 5 à 10 fruits ou légumes par jour sont venues alerter les populations sur le rôle des habitudes alimentaires dans la carcinogenèse. Les fruits et légumes contiennent en effet des molécules qui sont en quelque sorte des

« anticarcinogènes » naturels. Ces anticarcinogènes aident l'organisme à se débarrasser des « bugs », des toxiques ou encore à renforcer les défenses immunitaires. Ce sont par exemple les « antioxydants ». La consommation d'antioxydants naturels comme le lycopène trouvés dans certains fruits et évidemment dans la tomate (et ses dérivés) semblerait apporter un certain niveau de protection contre le développement de certains types de cancers.

Voyons ensemble quelques définitions et tout d'abord ce qu'est un radical libre. Les radicaux libres sont des molécules ou de simples atomes ayant un ou plusieurs électrons libres (non appariés) ce qui les rend extrêmement réactifs. Ils sont présents sous formes de substances nocives dans notre environnement quotidien (air pollué, fumée de cigarettes, etc.) mais ils sont surtout naturellement libérés dans l'organisme lors des nombreuses réactions d'oxydation nécessaires à la libération de l'énergie (ce qu'on appelle métabolisme). Ils ont ainsi un rôle physiologique majeur dans des mécanismes de défense de l'organisme (contre des microorganismes notamment). Cependant si ils sont excès ou alors mal contrôlés par l'organisme, ils peuvent se trouver directement impliqués dans les phénomènes de carcinogénèse ! Par exemple, les oxygènes comme les azotes libres peuvent « attaquer » directement les nucléotides de l'ADN des oncogènes et antioncogènes, ou les protéines issues de ces gènes, et consécutivement modifier leur fonction biologique. L'adjectif « antioxydant » qualifie alors tout les composés naturels ou de synthèse, qui peuvent réagir avec les radicaux libres, en leur donnant des électrons, et donc en les rendant inoffensifs. La chimioprévention consiste à augmenter la ration de certains antioxydants que l'on pourrait qualifier d'« anticarcinogènes » dans l'alimentation quotidienne pour diminuer le risque de développement des cancers.

Se pose alors la question de la population à cibler pour cette chimioprévention. Les personnes à risque ayant une prédisposition à développer des tumeurs en présence de certains carcinogènes ? Ou bien est-ce envisageable pour chacun d'entre nous ? La chimioprévention

reste une science jeune et il faut donc évidemment rester prudent. Elle ne doit pas entraîner, à son tour, d'effet toxique. Prenons par exemple le cas du bêta-carotène, souvent cité dans les magazines. Certains essais chez l'animal ont montré un effet « accélérateur » de la formation des tumeurs par le bêta-carotène lorsqu'il était consommé à très forte dose et associé à une consommation de tabac. De plus, il n'est d'aucun effet positif ou protecteur (on parle d'absence de bénéfice) pour des animaux non soumis à une atmosphère remplie de fumée de cigarettes. La combinaison, disons l'association, de deux molécules est très aisément contrôlée chez un animal dans une cage mais bien moins chez l'individu X dans sa vie quotidienne. Il est vraiment important de comprendre les mécanismes d'action de ce type de molécules, de les considérer également comme des médicaments et donc d'avoir évalué leurs risques (voir chapitre sur le développement d'un médicament). Il faut donc rester prudent.

PRÉVENTION DES CANCERS D'ORIGINES VIRALES OU BACTÉRIENNES

Les conditions de vie et surtout d'hygiène ont permis de considérablement diminuer les carcinogènes « naturels » du cancer (bactéries, parasites et même virus) dans notre monde occidental. Il faudrait essentiellement un effort d'éducation et de prévention auprès des populations les plus pauvres du globe, toujours victimes de fléau comme l'aflatoxine, pourtant clairement identifié comme carcinogène.

Actuellement la prévention des cancers induits par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C doit reposer sur les moyens permettant d'éviter la transmission sanguine. Sont concernées toutes les pratiques médicales comme la chirurgie, les interventions médicales et dentaires, l'injection de produits sanguins, de drogues et bien sûr l'information sur la nécessité de rapports sexuels protégés. Le vaccin anti-HBV a été mis au point dans les années 1980. La vaccination est aujourd'hui le meilleur moyen de prévenir l'infection à HBV puisqu'elle induit une protection à 95 % des cas et c'est actuellement le seul vaccin ayant

démontré son efficacité à grande échelle dans la prévention des cancers humains. Le coût du vaccin est l'un des principaux déterminants de sa trop faible utilisation dans les pays en voie de développement. Si théoriquement il pourrait être complètement éradiqué, le virus HBV est malheureusement actuellement en pleine propagation sur le globe. À l'inverse, il n'existe en revanche toujours pas de vaccin efficace contre le virus de l'hépatite C (virus à ARN). Le caractère mutant du virus ralentit très fortement les progrès scientifiques. Pour réduire les cas de cancer du foie induit par ces deux types de virus, la principale stratégie de chimioprévention consiste actuellement à limiter le développement des hépatites, des cirrhoses et de l'ensemble des phénomènes inflammatoires associées à une infection virale, notamment en utilisant les propriétés d'une molécule de défense appelée interféron alpha, naturellement produite par l'organisme.

La mise au point du vaccin contre le virus HPV pourrait ouvrir une ère nouvelle dans la stratégie de prévention des cancers du col de l'utérus. Depuis juin 2006, la FDA a délivré une AMM à GARDASIL, le premier vaccin indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus. L'immunisation par ce vaccin doit cependant se faire avant toute exposition aux virus. Il est donc indiqué chez la petite fille et la jeune femme (de 9 à 26 ans). Ce vaccin contre quatre types de HPV (6, 11, 16 et 18) n'est pas homologué en France et en Europe. Les essais pour démontrer l'efficacité de ce vaccin sont toujours en cours. Les chercheurs travaillent également sur la réalisation d'un vaccin oral et stable pour HPV qui ne nécessiterait pas la conservation au froid (puisque la chaîne de froid est coûteuse pour l'économie d'un pays) et qui pourrait être fabriqué partout. Ces études restent chères et difficiles à financer.

PRÉVENTION ET ÉDUCATION

L'éducation est nécessaire dans la lutte contre le cancer. Les campagnes d'information de ces vingt dernières années sur la nécessité du dépistage précoce ont réellement porté leurs fruits en ce qui concerne le cancer du sein. Ainsi, dans les années 1950, la taille

moyenne des tumeurs du sein au moment de la première consultation des patientes était d'environ cinq centimètres. Elle n'est aujourd'hui que de deux centimètres. Il faut rappeler qu'environ 70 % des tumeurs de cinq centimètres ont déjà des métastases alors que ce chiffre n'est que de 20 % pour des tumeurs de deux centimètres. Ce progrès de l'information a contribué à diminuer la mortalité et également à améliorer la qualité des soins (moins lourds et moins mutilants). L'effort doit être poursuivi notamment en faveur du dépistage par mammographie, qui permet de détecter des lésions plus petites. La mammographie est ainsi conseillée pour toutes les femmes de plus de 50 ans. Car malheureusement encore aujourd'hui en France, plus de 11 000 femmes décèdent chaque année d'un cancer du sein. Nous sommes aujourd'hui dans la même situation pour les cancers de la peau. Le diagnostic précoce des cancers cutanés est possible par simple examen visuel. Pour les mélanomes, le nombre de décès est proportionnel au stade de développement de la tumeur c'est-à-dire de l'épaisseur de la lésion. Le taux de survie à cinq ans est de plus de 95 % pour les lésions cutanées d'épaisseur inférieure à 0,76 mm, de 44 % pour les lésions supérieures à quatre mm, de 30 % pour les mélanomes nodulaires (très épais) et seulement de 10 % lorsqu'il existe des métastases.

Revenons quelques instants sur les rayonnements UV. Nous connaissons tous leur impact sur le développement des tumeurs de la peau. L'importance de la prévention primaire ne devrait faire aucun doute. Il existe de nombreux moyens de prévention plus ou moins sophistiqués (crèmes, tee-shirts, lunettes, etc.) et au moment des départs en vacances, par la profusion des articles et publicités dans les médias, nul ne peut ignorer que trop de Soleil est dangereux, quels que soient l'âge et la couleur de la peau. Pendant des siècles, la peau blanche était un signe de la richesse des nobles et des bourgeois. À l'inverse les plus pauvres (paysans, marins) étaient bronzés car ils gagnaient leur vie à la sueur de leur front sous le Soleil. Depuis la fin des années 1970, le bronzage est devenu synonyme non seulement de vacances réussies,

mais surtout de réussite sociale. Ce sont alors multiplié les cabines de bronzage « artificielles » dans les villes de France et d'ailleurs, ainsi que la mode des vacances dans les pays tropicaux. Quelles ont été les conséquences de cette surexposition aux UV naturels et artificiels ? Les chiffres sur le nombre de cancers cutanés des populations à peaux blanches n'ont cessé de progresser partout dans le monde ! Un changement des attitudes et surtout des opinions sur « l'ultranécessité » d'un bronzage parfait pourrait entraîner la stabilisation des chiffres toujours alarmants et en constante augmentation de cancers de la peau.

Liste des recommandations individuelles du code européen contre le cancer

- 1) Ne fumez pas. Si vous fumez, ne fumez pas en présence des autres et arrêtez le plus vite possible.
- 2) Modérez les consommations d'alcool.
- 3) Augmentez votre consommation quotidienne de fruits et de légumes frais.
- 4) Évitez les excès de poids.
- 5) Évitez la surexposition au soleil et les coups de soleil (érythème) surtout pendant l'enfance.
- 6) Appliquez de manière stricte les recommandations concernant les substances cancérigènes connues sur le lieu de travail.
- 7) Consultez un médecin si vous remarquez une grosseur, une anomalie, une plaie qui ne guérit pas (même dans la bouche), un grain de beauté qui change de forme, taille ou couleur, ou des saignements anormaux.
- 8) Consultez un médecin si vous avez des troubles qui se prolongent (toux, fonctions des intestins ou de la vessie, saignements, perte de poids inexplicable).
- 9) Pour les femmes : pratiquer régulièrement un frottis cervico-vaginal à intervalles réguliers (dépistage de cancers du col de l'utérus) et examinez vos seins régulièrement (pour les plus de 50 ans, participez à une campagne de dépistage par mammographie).

27 | Quelques recommandations de bon sens qui pourraient limiter l'incidence des cancers.

En conclusion, la prévention primaire du cancer repose sur des mesures fondamentales : supprimer le tabac, réduire l'alcool, éviter les déséquilibres alimentaires dont l'insuffisance d'exercice et le surpoids. L'IARC et le conseil européen de la santé diffusent régulièrement une liste de conseils pour la prévention des cancers. La prévention secondaire, c'est-à-dire le dépistage des lésions précancéreuses offre un bilan

plutôt positif mais reste encore limité à certains types de cancers (peau, col de l'utérus, poumons, œsophage, vessie, prostate et côlon). Il convient, de continuer à favoriser les dépistages organisés sur le lieu de travail (radiographie des poumons) ou des dépistages personnalisés (suivi régulier par frottis et mammographie, Hemocult, colonoscopie) sans non plus tomber dans les excès. En ce qui concerne les traitements (prévention tertiaire), certaines molécules actuellement sur le marché ont fait grandement reculer la mortalité de certains types de cancers. Nous avons encore beaucoup à apprendre sur le cancer mais chaque jour, de nouvelles molécules sont découvertes et testées afin d'améliorer notre arsenal thérapeutique contre cet "ennemi intime".

13

Quelques mots de conclusion...

Au cours de l'année 2000, plus de 6 millions de personnes sont mortes des suites d'un cancer de par le monde. Les prévisions et statistiques prévoient que cette mortalité devrait doubler d'ici 2020 notamment en raison de l'augmentation de l'espérance de vie à travers le globe. Au contraire des maladies infectieuses qui touchent préférentiellement les enfants, le cancer frappe des sujets âgés essentiellement en raison du temps nécessaire à son développement comme nous l'avons vu ensemble. Le cancer présente par ailleurs de grandes disparités dans les différentes populations : des disparités géographiques tout d'abord (particulièrement liées au niveau de développement économique et social), des disparités culturelles (us et coutumes d'alimentation et d'exposition à des carcinogènes connus) et des différences entre les sexes (liés également aux comportements ou à l'exposition hormonale). Dans les pays industrialisés, ce sont actuellement majoritairement les comportements néfastes à une bonne l'hygiène de vie (tabac, alimentation, UV, etc.) qui continuent à faire augmenter le nombre de cancers. Ainsi les cancers des poumons, de la prostate ou de la peau

n'ont cessé de progresser au cours de ces 30 dernières années. Certains changements des habitudes de vie pourraient clairement réduire la mortalité par cancer en limitant les facteurs de risque. Cela reste néanmoins une démarche personnelle : chacun doit veiller à améliorer son mode de vie. La mortalité due au tabac à 70 ans par exemple dépend bien d'habitudes prises à l'âge de 20 ans. Dans les pays les plus pauvres, ce sont les facteurs biologiques (bactéries, parasites et virus qui semblent responsables de la dramatique augmentation du nombre de cancers. Cependant, nul doute que certaines habitudes occidentales (notamment le tabac) viendront également progressivement et sournoisement contribuer à l'augmentation de certains types de cancers liés à l'âge.

Nous savons également aujourd'hui que plus tôt le cancer est détecté chez un patient, plus les chances de guérison sont importantes. En Europe par exemple, l'incidence et la mortalité des cancers du col de l'utérus ont fortement diminué grâce à la mise en place d'un dépistage systématique par frottis. Ce qui n'est bien sûr pas encore le cas dans les pays les plus pauvres, dont la priorité reste la survie. Il est indispensable de favoriser les campagnes de dépistage à grande échelle et sur les populations à risque pour les types de cancers (malheureusement encore peu nombreux) que nous savons dépister. Le défi pour les chercheurs est d'ailleurs à la fois d'améliorer et d'affiner nos techniques de détection pour pouvoir appréhender ces toutes premières cellules initiales qui prolifèrent à outrance mais qui n'ont pas dépassé le mm³ et sont encore sous un certain contrôle.

Comme nous l'avons dit, il n'existe pas un cancer mais des cancers, de nombreuses causes et différentes approches thérapeutiques. À l'heure actuelle, il nous faut donc toujours distinguer les cancers que l'on sait guérir médicalement – les cancers testiculaires, certaines tumeurs pédiatriques, certains lymphomes et leucémies –, les cancers dont les traitements (chirurgicaux, chimiothérapie et radiothérapie) ont réduit la mortalité parfois dans des proportions de 20 à 40 % – cancers du sein, ostéosarcomes, cancers colorectaux – et enfin

les cancers où malheureusement nous n'avons toujours que très peu de succès lors des traitements et donc d'espoir de guérison – cancer du pancréas, les tumeurs cérébrales et la grande majorité des cancers en phase de métastase. Les chercheurs, scientifiques et médecins essayent toujours de comprendre les mécanismes du développement tumoral pour pouvoir trouver les médicaments de demain capables de soigner les patients atteints de cancer dont le nombre grandit et grandira avec la population mondiale.

Au contraire de certaines idées reçues, le cancer n'est pas une maladie moderne, nous l'avons dit. Cependant, son développement est lié à des phénomènes biologiques que nous commençons tout juste à appréhender. En effet, à l'échelle de l'histoire du monde, notre connaissance des mécanismes de la cancérogenèse est tout à fait récente. Ainsi, en 1947, on pouvait lire dans le Petit Larousse Illustré que l'existence des gènes était toujours « hypothétique ». Les oncogènes et antioncogènes n'ont été découverts que dans les années 1970. Les cellules souches, quant à elles, ne sont apparues au centre des préoccupations qu'à la fin des années 90. Nous apprenons tous les jours sur le cancer et avons sans aucun doute encore beaucoup de choses à apprendre de ces cellules cancéreuses devenues immortelles.

Il est d'ailleurs intéressant d'observer que ces cellules tumorales, qu'elles soient cellules souches ou cellules différenciées, cellules plus malignes ou simplement plus égoïstes que les autres, tellement redoutées et craintes au cours des siècles derniers, sont devenues au quotidien des aides voire même des alliées précieuses des chercheurs. Elles permettent en effet aujourd'hui d'étudier, de décortiquer voire de comprendre les mécanismes en jeu lors du développement du cancer et de la progression tumorale. Elles sont également à la base de découvertes fondamentales dans d'autres pathologies que le cancer. Revenons encore ainsi sur le cas des cellules HeLa (selon les initiales de la patiente Henrietta Lacks), isolées en 1951 par l'équipe de George Gey au Hopkins Hospital de Baltimore. Ces cellules cultivées « en boîtes » représentèrent des « modèles » d'étude des organes malades et se sont

révélées utiles pour tester les effets potentiels (bénéfiques, toxiques, etc.) de nouveaux médicaments.

Comme nous l'avons dit, les médecins ont dès lors possédé des « outils » capables de se multiplier à l'infini. En effet, ces cellules, grâce à toute leur machinerie (ADN, ARN, protéines, ...) peuvent servir de « tubes à essai » pour synthétiser des molécules biologiques actives, que ce soit des protéines animales ou encore des virus que l'on ne sait pas synthétiser chimiquement. Ainsi, les cellules Hela, juste quelques années après leur mise en culture à partir du fragment de tumeur, ont permis pour la première fois la croissance en laboratoire d'une grande quantité de virus de la polio. Ceci a permis le développement d'un vaccin contre la poliomyélite, maladie encore tellement redoutée dans les années 1950 ! Grâce aux programmes de vaccinations qui ont suivi, ce vaccin a permis d'éradiquer le virus dans les populations occidentales.

Par ailleurs, les cellules du cancer du sein capables de se multiplier à l'infini ont permis des découvertes fondamentales comme celle des récepteurs stéroïdiens. À partir de là, de nouvelles voies thérapeutiques ont été ouvertes dans différents domaines d'applications médicales. D'autres cellules cancéreuses (comme les neuroblastomes) sont quant à elles utilisées quotidiennement pour étudier les mécanismes moléculaires mis en œuvre dans les maladies neurodégénératives comme par exemple la maladie d'Alzheimer. Comme si le cancer, après des millénaires de craintes et d'obscurité, nous ouvrait certaines portes pour nous aider à mieux comprendre le monde du vivant.

En conclusion, pour continuer à lutter contre « cet ennemi intime », il nous faut multiplier les efforts de communication concernant les mécanismes du développement des cancers, la nécessité des dépistages et aussi le besoin de changer certaines habitudes de notre civilisation moderne.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Dr Elisabeth Deudon, le Dr Michel Mouze, le Pr Timothy McDonnell, le Pr David Fernig et Ghyslaine Lebougault qui m'ont aidée et guidée, chacun à leur façon. Je voudrais ensuite remercier les « presque bientôt » docteurs Estelle Adam et Stéphane Sarrazin, ainsi que Vincent Motte et Cindy Landolfi pour leur motivation et leur constant soutien dans cette petite « entreprise ». Bien évidemment je remercie Stéphane Lequien pour son aide précieuse, toujours et encore. Je voudrais également exprimer mes remerciements à Thomas Haessig pour le travail d'illustration effectué et bien sûr à Frédéric Denhez qui m'a proposé d'écrire ces quelques pages.

GLOSSAIRE

Acides aminés : Au nombre de 20, ce sont les constituants de base de toutes les protéines. Également appelés aminoacides.

ADN : Acide nucléique présent dans chaque cellule (noyau et mitochondries), qui contient l'ensemble de l'information génétique d'un individu. L'ADN peut être considéré comme un long texte rédigé à l'aide de quatre lettres qui sont les quatre bases : adénine, thymine, cytosine et guanine (A, T, C, G).

Alopécie (du latin « alopex » qui signifie « renard », à cause de la chute annuelle des poils de cet animal) : Perte de cheveux consécutive au traitement médical.

AMM : Abréviation d'Autorisation de Mise sur le Marché décernée par l'AFSSaPS pour la commercialisation de tout nouveau médicament.

Anatomopathologie : Spécialité de médecine qui a pour but l'étude des lésions pathologiques présentes dans les tissus malades selon des analyses macroscopiques et surtout microscopiques.

Anémie : Diminution du nombre de globules rouges du sang et de leur teneur en hémoglobine. L'anémie est une complication

fréquente du cancer : elle se manifeste chez plus de 50 % des patients. Les causes de cette anémie sont nombreuses (des pertes de sang, une infiltration médullaire, une insuffisance rénale ou encore des carences alimentaires).

Angiogenèse (encore appelé néovascularisation) : Ensemble des mécanismes normaux ou pathologiques qui conduisent à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins chez l'adulte.

Anticorps : Molécule de défense de l'organisme synthétisée par des cellules spécialisées appelées lymphocytes B et qui circule dans l'organisme. Les anticorps se définissent par leur capacité de reconnaissance et de liaison à leur antigène.

Antigène : Tout agent (molécule, fragment de molécule, bactéries, etc.) qui est étranger à un organisme, et qui est reconnu comme du « non soi » par les lignes de défense du système immunitaire.

Antioxydant : Molécule ou substance capable de donner ses électrons de manière à rendre les radicaux libres inoffensifs, c'est-à-dire de les rendre incapables de modifier les molécules comme l'ADN, les oncoprotéines, les enzymes de réparation, etc. Utilisé dans les approches de chimioprévention.

Apoptose (ou mort programmée des cellules) : Ensemble des processus physiologiques qui entraîne la mort de la cellule.

Autogreffe : Désignation impropre mais consacrée par l'usage d'une ré-injection de cellules souches hématopoïétiques préalablement collectées avant un traitement chimiothérapeutique. Elle permet de réduire la durée de la perte de cellules sanguines (appelée période d'aplasie) qui peut être fatale.

Biomarqueur : Molécule produite par la tumeur, qui peut être dosée, quantifiée ou simplement observée et permet ainsi d'indiquer l'existence de cellules tumorales chez un malade.

Biothérapie : Terme qui regroupe les types de traitements qui utilisent les lignes de défenses naturelles de l'organisme. Par opposition à la chimiothérapie et à la radiothérapie qui visent à détruire les cellules "malades", les biothérapies sont des traitements qui essayent

de « normaliser » le comportement des cellules tumorales pour les ramener dans le cadre de l'homéostasie.

Carcinogénèse : Processus pouvant donner naissance à un cancer.

Carcinome : Cancer des tissus épithéliaux.

Caryotype : Cartographie des chromosomes réalisés généralement en vue d'un diagnostic, après blocage des cellules en phase de mitose à l'aide d'un agent chimique (colchicine).

Cellule (du latin « cella », petite chambre) : Unité morphologique et fonctionnelle constituant tous les organismes multicellulaires. Selon leur spécialisation (ou état de différenciation), elles forment les organes et les tissus du corps humain. Séparée de l'extérieur par une membrane périphérique, la cellule se compose de deux compartiments : le cytoplasme et le noyau (qui contient la majorité de l'ADN).

Chimiothérapie : Traitement médical qui utilise des composés naturels ou issus de synthèse chimique, utilisée dans le traitement des tumeurs locales et disséminées.

Chromosome (du mot grec « chroma » qui signifie couleur, en raison de leur capacité à retenir certains colorants) : Complexe nucléoprotéique formé d'ADN et de protéines, observable sous forme de bâtonnet au cours de la division cellulaire pendant la phase de mitose (ou phase M). Ils sont au nombre de 23 paires chez l'Homme.

Cible thérapeutique : Molécule biologique que l'on va chercher à bloquer (ou à inactiver) par des « médicaments spécifiques » pour prévenir l'apparition, le développement ou la progression des tumeurs.

Cytologiste : Médecin ou scientifique étudiant la cellule. Par extension, médecin spécialisé dans l'analyse des prélèvements cellulaires.

Demi-vie : Temps au bout duquel les concentrations dans le sang du médicament ou de la substance étudiée ont diminué de moitié.

Dépistage : Dans une population donnée, recherche de sujets présentant des lésions pré symptomatiques dans le but de diminuer l'incidence, et consécutivement la mortalité par cancer.

Échappement (tumoral) : Ensemble des mécanismes qui permettent à une cellule tumorale de ne pas être reconnue comme différente par le système immunitaire de l'organisme et par conséquent, ne être pas éliminée par celui-ci.

Enzyme : Protéine effectrice du corps humain qui régule des activités de synthèse (de l'ADN, des protéines, des lipides, des sucres), de dégradation (métabolisme, réparation, digestion...), d'activation ou d'inactivation d'autres molécules telles que l'ADN, les protéines ou les sucres.

Épidémiologie : Étude de la fréquence des maladies dans différentes populations, et aussi des variations de cette fréquence en fonction de divers facteurs (âge, sexe, alimentation...).

Essais précliniques : Pré-requis scientifique et éthique avant toute administration chez l'Homme. Ils permettent d'acquérir les informations concernant l'activité tumorale, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la toxicologie, les risques tératogènes et mutagènes, tout d'abord *in vitro* puis chez l'animal.

Essais cliniques : Essais thérapeutiques réalisés chez l'Homme dans un cadre scientifique, médical et légal. Concernent toute nouvelle molécule « candidat médicament », mais aussi des nouvelles techniques ou outils médicaux.

Extravasation : Action de sortie du vaisseau sanguin ou lymphatique. Concerne les cellules tumorales (lors de la métastase) comme les leucocytes (lors des phénomènes inflammatoires).

Fibroblaste : Cellule du tissu conjonctif d'origine mésodermique. Morphologiquement très allongée, cette cellule est activée dans le stroma tumoral (production de facteurs de croissance, d'enzymes...).

Gène : Fragment d'ADN qui comprend une séquence de nucléotides responsable de la production de molécules biologiques : les ARN et au final les protéines. Cette séquence possède des séquences codantes (exon) et des séquences non codantes (intron).

Hématopoïèse : Ensemble des phénomènes (prolifération, différenciation) qui concourent à la fabrication et au remplacement en continu des cellules circulantes du sang.

Homéostasie (du latin « homéo », semblable/même et « stasie », position) : État de stabilisation physiologique de l'organisme où les phénomènes de prolifération et de mort cellulaire s'équilibrent.

Hormone : Substance sécrétée par les cellules spécialisées des glandes, qui agit *via* leur transport par le sang sur d'autres cellules de l'organisme. Par exemple, les œstrogènes sont des hormones sécrétées par les ovaires, qui agissent sur les seins et la muqueuse de l'utérus (endomètre).

Hormonothérapie : Ensemble des traitements hormonaux c'est-à-dire des traitements qui agissent en bloquant l'action favorisante des hormones sur la croissance des tumeurs.

Hypoxie : Diminution du taux d'oxygène présent dans les cellules et les tissus. Dans une situation normale, toute perte de globules rouges (saignement, hémolyse) diminue l'oxygénation des tissus. Cette hypoxie est ressentie par des molécules intracellulaires qui interagissent notamment avec le gène de l'EPO pour induire la transcription de ce gène et la production de la protéine EPO.

Incidence : Représente le nombre de nouveaux cas de malades, de maladies, de signe apparus dans une période donnée (souvent une année) dans une population définie. Elle caractérise la fréquence d'apparition des nouveaux cas de cancer et s'exprime en valeur absolue ou en valeur relative rapportée à 100 000 habitants pour une région géographique donnée (pays, continent).

Initiation : Considérée comme la première étape de la cancérogenèse. Elle correspondrait à l'acquisition d'une mutation au sein de l'ADN d'une seule et même cellule (théorie clonale des cancers).

Intravasation : Mécanisme d'entrée dans le vaisseau sanguin des cellules tumorales (une des étapes du processus métastatique).

Leucocyte (de « leuko », blanc) : Désigne l'ensemble des globules blancs (monocytes, lymphocytes, polynucléaires...) par opposition aux globules rouges ou hématies ou érythrocytes (du grec « erythro » qui signifie rouge).

Lymphe/lymphatique : Second liquide du corps humain (avec le sang) permettant la circulation des molécules biologiques, des leucocytes et aussi des cellules tumorales en cas de cancer. De même composition que le plasma, elle est collectée par les vaisseaux lymphatiques.

Matrice extracellulaire (du latin, « extra », c'est-à-dire en dehors, par opposition à « intra », à l'intérieur) : Ensemble des molécules et composés occupant tout l'espace compris entre les cellules et les membranes basales des différents tissus. Ces molécules peuvent être de grande taille (macromolécules) comme les fibres de collagène, les acides hyaluroniques, les protéoglycannes, etc.

Mésoderme (de « méso », au milieu) : Troisième des feuillets embryonnaires originaux qui se met en place entre les deux autres, l'endoderme (endo, interne) et l'ectoderme (ecto, externe), au cours de l'embryogenèse. Les fibroblastes qui dérivent de ce feuillet sont dites cellules mésodermiques.

Métabolisation : Ensemble des transformations que doit subir une substance entrée dans l'organisme (par ingestion, injection ou inhalation) pour pouvoir être éliminée. Ces réactions ou « transformations chimiques » peuvent s'accomplir dans les différents tissus du corps humain.

Métastase (du grec « meta », changement, et « stasis », rester en place) : Ensemble des processus qui permettent la dissémination des cellules depuis la tumeur primaire, *via* la voie sanguine ou/et lymphatique, jusqu'à l'établissement à distance du site original de tumeurs secondaires. Ces tumeurs secondaires comme aboutissement de ces différents phénomènes sont appelées parfois également « métastases ».

Molécule : La plus petite partie d'une substance ou d'un corps pur qui puisse exister à l'état libre, tout en possédant encore les propriétés et caractéristiques de cette même substance. Une molécule peut être constituée d'un ou plusieurs atomes. Par exemple, on parle d'une molécule d'eau qui peut se décomposer en deux atomes d'hydrogène et un atome d'oxygène.

Mortalité : Elle exprime le taux de décès par unité de temps et dans une population donnée (en général par année et pour 100 000 habitants).

Mutagène : Se dit d'un composé chimique ou d'un agent physique capable d'induire une **mutation** et donc un changement au sein de l'ADN.

Neutropénie : Perte des neutrophiles, c'est-à-dire des leucocytes impliqués dans les phénomènes de défense.

Nucléotide : Unité de base de la construction de la molécule d'ADN. Chaque nucléotide contient trois parties distinctes : un groupement phosphate, un sucre à cinq atomes de carbone (que l'on appelle le désoxyribose) et une base azotée : l'adénine, la guanine, la thymine ou la cytosine.

Oncologue (du grec « onkos », tumeur et « logie », étude) : Médecin spécialisé dans l'étude et le traitement des cancers. Ce terme n'est apparu qu'en 1970.

Œdème (du grec « oidein » qui veut dire gonfler) : Infiltration des tissus par la lymphe, qui se traduit généralement par un gonflement diffus des organes.

Organe (du grec « organom » qui veut dire outil) : Partie du corps humain remplissant une fonction déterminée. Par exemple, le cœur est l'organe responsable de la circulation du sang.

Palliatif : Adjectif qui qualifie un traitement qui n'est pas curatif (entraîne la guérison) mais est susceptible d'améliorer le confort du malade et sa qualité de vie, de prolonger l'existence, de soulager certains symptômes désagréables (fatigue, nausée, douleurs, etc.). En fin de vie, ces traitements font partie de l'accompagnement des malades.

Pharmacocinétique : Étude décrivant le devenir d'une substance dans l'organisme en fonction du temps et de la dose administrée.

Pharmacovigilance : Méthodes d'évaluation et de surveillance de l'utilisation des médicaments, après leur commercialisation afin d'évaluer leur sécurité d'emploi et de dépister d'éventuels effets indésirables et inattendus, pouvant apparaître au long terme.

Placebo : Etymologiquement, « je plairai » en latin. Se dit d'une substance inactive, sans aucun effet thérapeutique, prescrite à l'insu du patient. Utilisé dans les essais thérapeutiques comparatifs, comme produit de référence en comparaison avec le candidat médicament dont on veut évaluer l'efficacité et la tolérance par les malades.

Précurseurs hématopoïétiques : Cellules « intermédiaires » de différenciation qui résultent de la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques. Ils donnent naissance après plusieurs étapes de différenciation aux **cellules matures ou différenciées** (qui passent dans le sang). Ces cellules précurseurs sont des cellules globalement identifiables sur un prélèvement de moelle osseuse examiné au microscope.

Prévention : Ensemble des mesures prises pour limiter les facteurs de risque de voir débiter une maladie, en l'occurrence le cancer. On distingue la prévention primaire, la prévention secondaire ou la prévention tertiaire.

Progéniteur hématopoïétique : Cellule souche engagée, c'est-à-dire résultant de la première étape de différenciation de la cellule souche totipotente à l'origine de toutes les cellules et éléments figurés du sang. Cette cellule progénitrice, toujours capable d'autorenouvellement par division cellulaire, peut également continuer à se différencier pour donner naissance aux précurseurs hématopoïétiques.

Progression (tumorale) : Dernière étape de la cancérogenèse dans les modèles expérimentaux. Caractérisée par une extension métastatique qui débute par le phénomène d'invasion tissulaire et une dispersion des cellules tumorales dans les systèmes vasculaire et lymphatique.

Promotion (tumorale) : C'est la deuxième étape sur trois de la cancérogenèse. Elle donne naissance à des cellules capables de se multiplier de manière autonome.

Protéine : Molécule biologique organique composée d'une suite d'acides aminés. Ce sont essentiellement des molécules actives : les enzymes, les facteurs de croissance, les récepteurs sont des protéines.

Protéoglycane : Molécule complexe composée d'une partie protéique (le corps) et de chaînes glycaniques (succession de sucres simples).

Radiothérapie : Utilisation médicale des rayons ionisants (X, alpha, beta ou gamma) dans le traitement des tumeurs localisées.

Réparation (de l'ADN) : Ensemble des mécanismes mis en place par l'organisme permettant de corriger les erreurs ou les mutations présentes dans une séquence de nucléotides. De nombreux antioncogènes sont des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN.

Sarcome : Cancer des tissus conjonctifs.

Stroma tumoral : Tissu entourant la tumeur qui contient des cellules (essentiellement des fibroblastes et des cellules endothéliales) et des fibres (collagène, protéoglycannes).

Tératogène : Capacité d'une substance à induire des anomalies durant la période de formation de l'embryon ou du fœtus. Évaluée au cours des essais cliniques chez l'animal (essentiellement chez la souris, le rat et le lapin).

Tissu : Constituant de l'organisme composé de fibres et surtout de cellules de même morphologie qui, agencées entre elles, remplissent une même fonction.

Thrombopénie : Diminution du taux des plaquettes dans le sang. Elle peut résulter de l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques.

Vasculogenèse : Etymologiquement parlant, formation des vaisseaux. Elle correspond à la formation au cours de l'embryogenèse de vaisseaux à partir de cellules progénitrices d'origine mésodermique.

Xénogreffe (de « xeno », étranger) : Greffe réalisée chez des animaux d'espèces différentes. Durant les études précliniques mises en œuvre pour développer un médicament, des cellules tumorales humaines sont greffées par exemple à des souris nues (sans thymus et donc sans lymphocytes T matures) ou à des souris SCID (immunodéficientes qui n'ont ni lymphocyte B, ni lymphocyte T).

ABRÉVIATIONS

5FU : 5 Fluorouracile

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFP : Alpha Fœtoprotéine

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ARN : Acide Ribonucléique

CAF : Cancer Associated Fibroblast

CPPRB : Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

DMBA : Diméthylbenzathracène

EBV : Epstein-Barr Virus

FDA : Food and Drug Administration

FGF : Fibroblast Growth Factor

GCSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

HBV : Hepatite B Virus

HCV : Hepatite C Virus
 HGF/SF : Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor
 HIF-1 : Hypoxia Inducible Factor 1
 HIV : Human Immunodeficiency Virus
 HPRT : Hypoxanthine-guanine Phosphoribosyltransferase
 HPV : Human Papilloma Virus
 HTLV : Human T-Cell Leukemia Virus
 IARC : International Agency for Research on Cancer
 InVs : Institut de Veille Sanitaire
 MMP : Matrix Metalloproteinase
 NER : Nucleotide Excision Repair
 NK : Natural Killer
 PDGF : Platelet Derived Growth Factor
 PET : Positron Emission Tomography
 PF4 : Platelet Factor 4
 PSA : Prostate Specific Antigen
 Rb : Retinoblastome
 SCID : Severe Combined Immuno Depression
 SDF-1 : Stromal Derived Factor-1
 TGF β : Transforming Growth Factor beta
 TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
 TPA : 12-0-tétradécanoylphorbol-13-acetate
 VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
 VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
 XP : Xeroderma Pigmentosum

Collection *Bulles de Sciences*

La collection « Bulles de Sciences » a été créée afin de promouvoir la culture scientifique. Elle est destinée à un large public. Cette collection a reçu la Mention Spéciale du Prix du Livre Scientifique d'Orsay 2002.

Ouvrages publiés dans la collection

- *Asymétrie : la beauté du diable*
Franck Close
- *Ces holidis qui menacent notre monde*
Christian Köberl
- *Combien dure une seconde ?*
Tony Jones
- *Combien pèse un nuage ?*
Jean-Pierre Chalon
- *De l'halète à la Lune*
René Bimbot et Nicole Bimbot
- *Doit-on craindre la foudre ?*
Christian Bouquegneau
- *Est-ce qui fait trembler la Terre ? (Qu')*
Pascal Bernard
- *Neutrinos vont-ils au paradis ? (Les)*
François Vannucci
- *Où viennent les pouvoirs de Superman ? (D')*
Roland Lehoucq
- *Pourquoi la nature s'engourdit ?*
Jean Générmont et Catherine Perrin
- *Que sait-on des maladies à prions ?*
Emile Desfeux
- *Radioactivité de tous les diables (Une)*
Gérard Lambert
- *Requins sont-ils des fossiles vivants (Les)*
Gilles Cuny

• *Séquoias dans les étoiles (Des)*

Philippe Chomaz

• *Terre chauffe-t-elle ? (La)*

Gérard Lambert

• *Vampires chez les plantes (Des)*

Georges Sallé

• *Vie est-elle universelle ? (La)*

André Brack et Bénédicte Leclercq

Retrouvez tous nos ouvrages sur www.edpsciences.org
