

L'oncologie

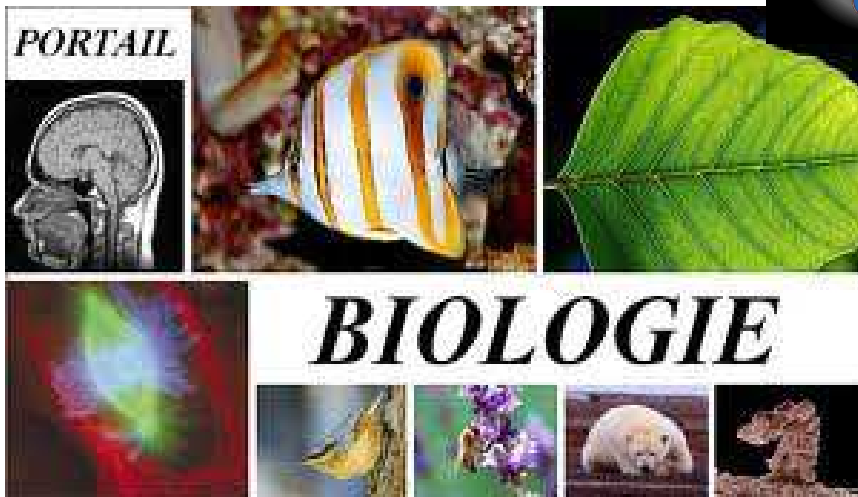
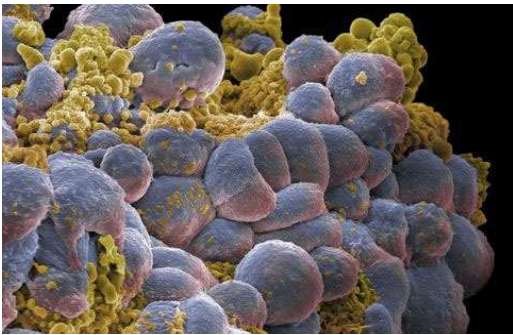


Table des matières

1	Introduction	3
2	Le cycle cellulaire.....	4
2.1	La mort cellulaire	4
2.2	Le contrôle de la division cellulaire	5
2.2.1	Les points de contrôle.....	5
2.2.2	Molécules gouvernant le cycle cellulaire	6
2.2.3	Stimuli internes et externes	9
3	Mécanismes moléculaires et génétiques.....	11
3.1	Les oncogènes	11
3.1.1	Définition.....	11
3.1.2	Origine des oncogènes.....	12
3.1.3	Mode d'action des oncogènes	15
3.2	Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs	16
3.2.1	Le gène p53	17
3.3	Modèle « multi hits ».....	19
4	Caractéristiques cellulaires et cancérogenèse	21
4.1	Caractéristiques des cellules cancéreuses.....	21
4.2	Cancérogenèse.....	22
4.2.1	Les différentes phases de la cancérogenèse.....	23
4.3	Les différents types de cancer	26
5	Facteurs de risque.....	28
6	Traitements	29
6.1	Chirurgie.....	29
6.1.1	Buts de la chirurgie.....	29
6.1.2	Les effets secondaires.....	30
6.2	La chimiothérapie.....	30
6.2.1	Principe et but de la chimiothérapie	30
6.2.2	Effets secondaires	31
6.3	La radiothérapie.....	31
6.3.1	Les effets secondaires.....	32
6.4	L'hormonothérapie	32
6.5	L'immunothérapie	33
6.5.1	Les diverses méthodes.....	33

1 INTRODUCTION

Le « cancer » en tant que tel n'existe pas. Le cancer n'est pas une **maladie uniforme**, mais un terme désignant un **grand nombre de maladies différentes**, qui se distinguent nettement par leur **apparition**, leur **évolution** et leur **traitement** mais qui présentent quand même des **caractéristiques similaires**:

- Des cellules normales se **multiplient** de façon **incontrôlée** pour devenir des cellules cancéreuses.
- Les cellules cancéreuses se développent dans le **tissu sain** et causent des **lésions**.
- Les cellules cancéreuses peuvent **se détacher** de l'endroit où elles se sont constituées et former des foyers secondaires (**métastases**) dans d'autres régions du corps.

Les cellules cancéreuses apparaissent lorsque **certains gènes** se modifient au point que les cellules se multiplient de façon anarchique. La plupart du temps, on ne sait pas pourquoi une cellule normale devient tout à coup une cellule cancéreuse. Certains facteurs augmentent toutefois le risque de cancer, par exemple la fumée du tabac, les produits chimiques toxiques, le rayonnement UV ou la consommation d'alcool...

Le mot « cancer » regroupe un très grand nombre de tumeurs différentes affectant les divers organes du corps. Une tumeur cancéreuse agresse ou détruit l'organe aux dépens duquel elle s'est formée, d'où l'apparition de douleurs, par exemple. Le cancer qui se propage dans l'organisme et qui forme des métastases endommage au fil du temps les structures et les fonctions vitales.

Le cancer est la deuxième cause de mortalité en Suisse, après les maladies cardio-vasculaires. Environ 40'000 nouveaux cas sont déclarés chaque année. Chez les femmes, le cancer le plus fréquent est le cancer du sein, suivi du cancer du côlon et, en troisième position, du cancer du poumon. Chez les hommes, le cancer de la prostate est le plus fréquent suivi du cancer du poumon et du cancer du côlon.

Le diagnostic de cancer n'équivaut pas à une condamnation : plus de la moitié des personnes atteintes de cancer chaque année en Suisse en guériront. Il faut savoir que les chances de guérison augmentent lorsque la tumeur est encore bien délimitée. C'est pourquoi il est essentiel de détecter et de traiter les maladies cancéreuses à un stade précoce.

2 LE CYCLE CELLULAIRE

Il suffit d'une mutation d'une cellule pour que le processus de cancérisation commence. Mais la tumeur maligne est caractérisée par une suite de mutations cellulaires de plus en plus agressives.

Pour comprendre comment une cellule devient cancéreuse, il faut avoir déjà quelques notions de ce qu'est une cellule normale et de la manière dont elle vit et se multiplie.

La cellule est la plus petite unité fonctionnelle du monde vivant. Nous sommes ainsi constitués d'un assemblage de cellules **eucaryotes**: nos tissus et nos organes sont des assemblages fonctionnels de milliards de cellules différenciées. Chez l'homme, il existe environ 200 familles de cellules différenciées, qui dérivent toutes des cellules-souches de l'embryon. Au total, on estime qu'un organisme humain adulte comprend environ 60'000 milliards de cellules. Celles-ci naissent, croissent et meurent en permanence pour maintenir l'équilibre de nos tissus (homéostasie cellulaire). Comme nous allons le voir, le cancer se caractérise par une rupture de cette homéostasie.

2.1 La mort cellulaire

Il existe deux types de mort cellulaire : l'**apoptose** et la **nécrose**.

- La **nécrose** est la **mort accidentelle** qui survient sous l'effet d'une modification de l'environnement: privation d'oxygène, attaque microbienne, lésion, dommage tissulaire (brûlures ou de fortes compressions). Les cellules abîmées deviennent alors enflées, puis la membrane cellulaire éclate déversant le contenu cellulaire dans le tissu environnant ce qui provoque une **inflammation**.
- La notion d'**apoptose** a été pour sa part introduite en 1972 pour désigner une forme de mort cellulaire totalement différente, bien plus douce et qui ne produit **pas d'inflammation**. Durant l'apoptose, la cellule se modifie. Les cellules vont tout d'abord s'isoler des autres cellules. Puis le noyau et le cytoplasme vont subir une importante condensation ce qui amène une diminution significative du volume cellulaire. La membrane plasmique va ensuite bourgeonner et conduire à la formation de corps apoptotiques renfermant une partie du cytoplasme de la cellule. Ces corps seront enfin phagocytés par les cellules environnantes qui les reconnaîtront grâce à un changement de localisation des molécules membranaires. L'apoptose permet d'assurer le renouvellement cellulaire et le contrôle de l'homéostasie cellulaire et tissulaire de façon opposée à la mitose, dès l'embryogenèse. La mort cellulaire programmée ou apoptose constitue un des domaines de recherche récent qui permet de mieux comprendre pourquoi il y a si peu de cancers, compte tenu du nombre incroyable de mitoses dans l'organisme et des mécanismes précis qui les contrôlent. Certaines chimiothérapies pourraient activer ces mécanismes d'apoptose pour éliminer les cellules cancéreuses.

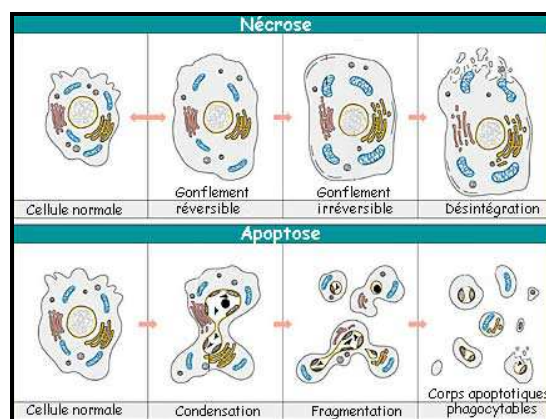


Figure 1 : Différences entre apoptose et nécrose

L'apoptose est donc une mort programmée de la cellule sous contrôle génétique tandis que la nécrose est une mort pathologique et passive de la cellule agressée.

2.2 Le contrôle de la division cellulaire

Pour assurer, d'une part, l'ordre immuable de la succession des quatre phases du cycle (G₁-S-G₂-M) et d'autre part, l'obtention de deux cellules filles rigoureusement identiques, la cellule dispose de systèmes de régulation hautement perfectionnés. Les erreurs de coordination peuvent conduire à des altérations chromosomiques.

La cellule possède des points spécifiques dans le cycle où le cycle s'arrête si les systèmes de vérification cellulaires détectent des erreurs.

2.2.1 Les points de contrôle

Les cellules eucaryotes sont équipées de points de contrôle, qui s'assurent que les différents événements du cycle cellulaire s'effectuent dans un ordre donné, permettant ainsi de minimiser les risques d'anomalies génétiques. Ces points de contrôle assurent une sorte de contrôle qualité à chaque étape et bloquent le déroulement du cycle lorsqu'une anomalie est détectée (endommagement de l'ADN, ADN non complètement répliqué, chromosomes non attachés au fuseau mitotique...).

L'introduction de mutations au niveau des gènes impliqués dans ces points de contrôle du cycle cellulaire peut prédisposer les cellules à la cancérisation en affectant la stabilité génomique.

Les trois points de contrôle principaux se situent à la fin de la phase G₁, à la fin de la phase G₂ et à la fin de la phase M.

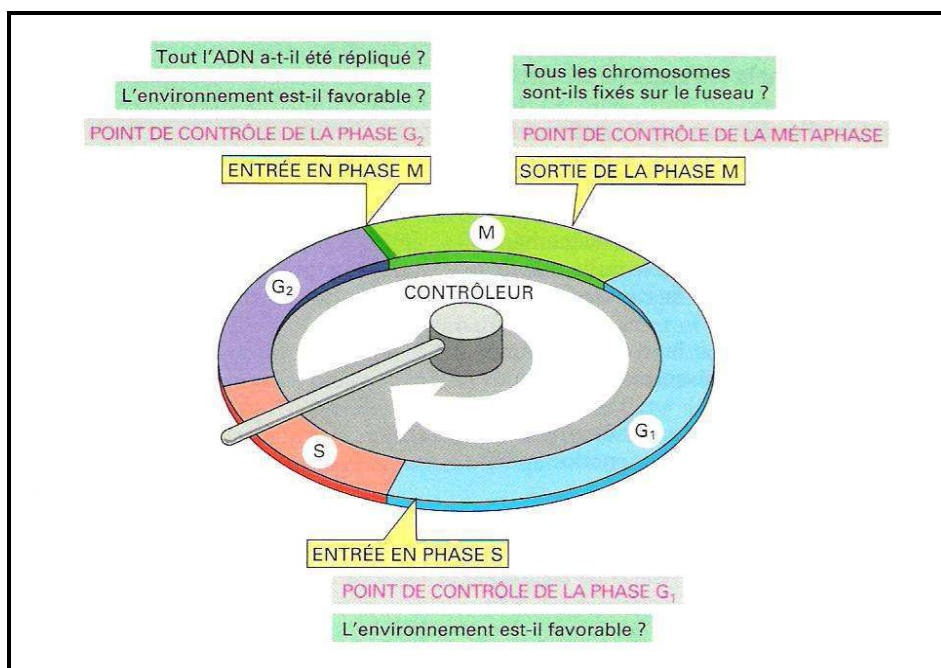


Figure 2 : Points de contrôle du cycle cellulaire

- **A la fin de la phase G₁** la cellule analyse l'ADN avant le début de la réplication et vérifie aussi si les facteurs de croissance sont présents pendant quelques heures pour permettre le déclenchement du cycle cellulaire. A la fin de cette phase il y a un

moment qu'on appelle " le point de Départ ", où les cellules décident de continuer le cycle, seulement si les conditions sont favorables à la croissance. Dès que les cellules ont passé le point de Départ, elles doivent traverser tout le cycle. En absence de propres signaux prolifératifs, les cellules ne passent pas le point de Départ et entrent alors dans la phase G₀ (phase de repos), elles deviennent quiescentes. La majorité des cellules humaines se trouvent en phase G₀. Les neurones et les cellules musculaires, entre autres, atteignent un stade où elles ne sont plus jamais censées se diviser. D'autres cellules, comme les cellules hépatiques, peuvent réintégrer le cycle cellulaire sous l'effet de stimulations environnementales, notamment la libération de facteurs de croissance à la suite d'une lésion.

- **A la fin de la phase G₂**, c'est le contrôle de la réplication de l'ADN et les cellules ralentissent leur progression si l'ADN est incomplètement répliqué ou endommagé.
- **En phase M, dans la métaphase**, les cellules vérifient que la séparation des chromosomes est correcte avant de continuer leur progression vers l'anaphase. Quand le dommage n'est pas réparable, les cellules démarrent un processus qu'on appelle apoptose. De cette façon, les mutations ne se retrouvent pas dans les cellules filles. Dans cette phase, les cellules vérifient la présence de facteurs de croissance, de nutriments et vérifient que leur taille soit suffisante.

2.2.2 Molécules gouvernant le cycle cellulaire

Alors que la description morphologique de la mitose date de 1879, c'est seulement depuis 1988 que l'on commence à comprendre les mécanismes biochimiques sous-jacents à la division cellulaire. Pour comprendre la régulation aux points de contrôle, regardons de plus près les molécules qui gouvernent le cycle cellulaire.

▪ Les cyclines

Des protéines synthétisées à des taux variables dans le cytoplasme (ou pour certaines cyclines dans le noyau) des cellules selon les étapes du cycle cellulaire.

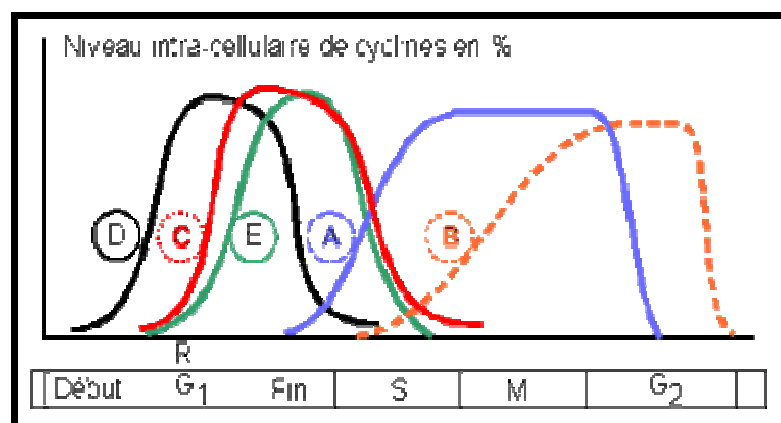


Figure 3 : Variation du taux des différentes cyclines (exprimé en pourcentage) au cours du cycle cellulaire.

On voit le caractère abrupt de la disparition des cyclines, une fois leur fonction effectuée.

Elles sont synthétisées à des moments différents du cycle cellulaire, se lient à des kinases spécifiques et permettent ainsi la progression du cycle cellulaire. Elles sont dégradées de façon abrupte lors de la fin de leur activité.

Du point de vue biochimique, toutes ces cyclines ont en commun un domaine de 100 à 150 acides aminés, appelé « cyclin box », qui a été conservé à travers les espèces, ainsi qu'un domaine d'initiation de leur destruction.

▪ Les protéines kinases (kcd)

Les kinases ont une concentration constante dans une cellule en croissance. La plupart du temps elles sont inactives. Pour sortir de cet état d'inactivité, elles doivent se lier à une cycline. Ces kinases sont appelées **kinases cycline-dépendantes (kcd)**. Leur activité varie en fonction de l'augmentation ou de la diminution de la concentration de la cycline qui leur est associée. Ces enzymes de régulation sont en général sous forme dimériques avec une unité régulatrice et une unité fonctionnelle. À l'intersection de ces deux unités se trouve un site catalytique où se produit la phosphorylation qui active les protéines qui jouent un rôle dans le cycle cellulaire (fragmentation de l'enveloppe nucléaire, compaction des chromosomes, réplication de l'ADN,...). Le site comprend deux poches juxtaposées: l'une pour accueillir le substrat (la protéine à phosphoryler), l'autre pour recevoir l'ATP. En résumé, la phosphorylation se fait par transfert d'un phosphate de l'ATP vers le substrat (protéine). L'ADP résultant et le substrat phosphorylé sont ensuite relâchés.

La *figure 4* illustre l'activité cyclique du premier complexe cycline-kcd découvert, le MPF (maturation-promoting factor). Les pics d'activité de ce dernier concordent avec les pics de concentration de la cycline. La quantité de cycline augmente très rapidement durant l'interphase (G_1 , S et G_2) et chute brutalement pendant la phase M.

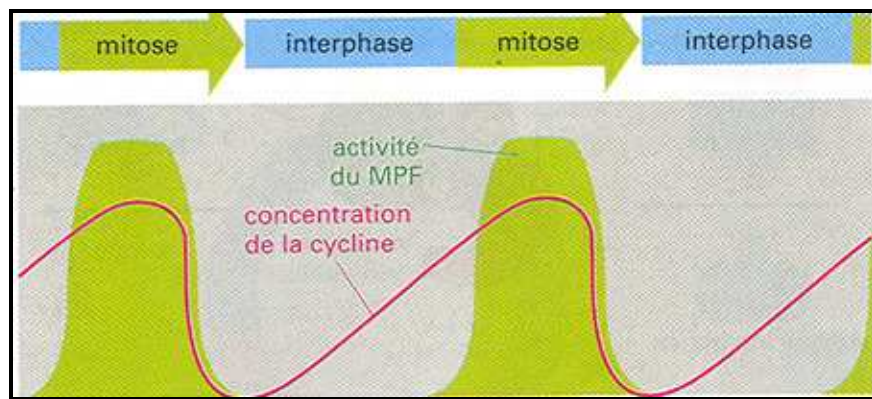


Figure 4 : Fluctuation de l'activité du MPF et de la cycline au cours du cycle cellulaire.

Le MPF est un facteur qui provoque la maturation, comme son nom l'indique. Mais il peut aussi être considéré comme un facteur qui amorce la phase M, puisqu'il déclenche cette phase au point de contrôle fin G_2 . Quand la cycline accumulée durant la phase G_2 s'associe avec des molécules de kcd, le complexe MPF qui en résulte active la phase M, probablement en phosphorylant une certaine variété de protéines. Par exemple, il amorce la fragmentation de l'enveloppe nucléaire en phosphorylant des protéines de l'enveloppe nucléaire.

À la fin de la phase M, le MPF s'inactive lui-même en déclenchant un processus qui dégrade la cycline. Celle-ci intervient aussi dans la poursuite du cycle, passé le point de contrôle de la phase M, avant que la cellule ne s'engage dans l'anaphase. Quant à la partie kcd du MPF, elle demeure dans la cellule sous une forme inactive, et ce, jusqu'à sa prochaine liaison avec des molécules de cycline nouvellement synthétisées (durant l'interphase du cycle).

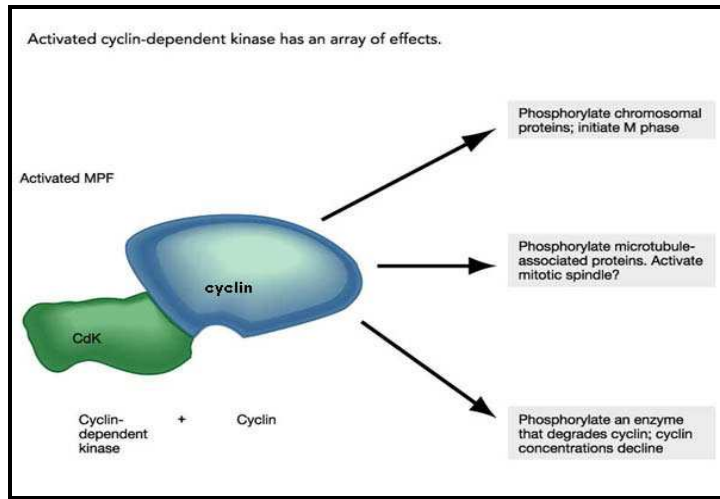


Figure 5 : Fonctions du MPF

Qu'en est-il du point de contrôle de la phase G_1 ?

De récentes découvertes laissent croire qu'au moins trois kinases cycline-dépendantes et plusieurs cyclines jouent un rôle à ce point de contrôle. Il semble donc que toutes les phases du cycle cellulaire soient régies par les activités cycliques de divers comptes cycline-kcd.

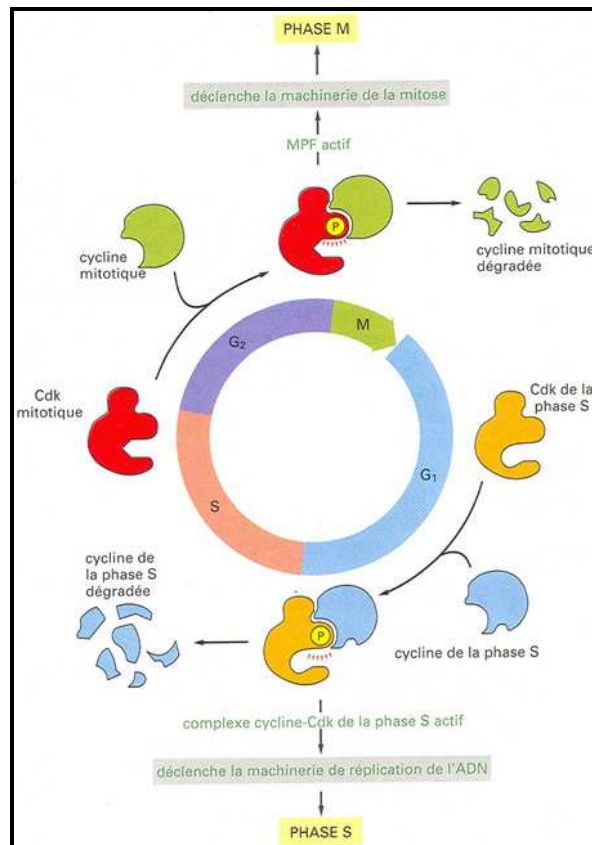


Figure 6 : Intervention des cyclines et kcd (ou Cdk) aux différents points de contrôle.

2.2.3 Stimuli internes et externes

Les chercheurs découvrent à peine les voies de communication qui relient les kinases cycline-dépendantes aux autres molécules, ainsi qu'aux événements intracellulaires et extracellulaires. Par exemple, on sait que des kcd actives phosphorylent des substrats protéiques qui influent sur certaines phases du cycle cellulaire. Cependant, il n'est pas facile d'identifier les substrats spécifiques des différentes kcd qui deviennent actives à différentes phases du cycle cellulaire. Autrement dit, les scientifiques ignorent encore la fonction des kcd dans la plupart des cas. Ils ont identifié certaines étapes des voies de communication qui transmettent l'information à la machinerie du cycle cellulaire. Dans les paragraphes qui suivent, nous exposerons deux exemples de ces voies : l'une prend naissance à l'intérieur de la cellule, et l'autre, à l'extérieur.

➤ *Stimulus interne : les messages des kinétochores*

L'anaphase, l'étape de la séparation des chromatides sœurs, ne débute pas avant que tous les chromosomes ne soient retenus par les fibres du fuseau de division et adéquatement alignés sur la plaque équatoriale. Le point de contrôle de la phase M veille à ce que les cellules filles possèdent toutes le nombre de chromosomes qu'il faut. Des recherches ont révélé que la substance inhibitrice qui retarde l'anaphase provient des kinétochores qui ne sont pas encore attachés à des microtubules du fuseau. Certaines protéines stimulent une voie de communication qui maintient inactif le complexe déclenchant l'anaphase. Ce n'est que lorsque tous les kinétochores sont attachés au fuseau de division que l'inhibition disparaît. Le complexe déclenchant l'anaphase s'active alors : il stimule indirectement la dégradation de la cycline ainsi que l'inactivation des protéines retenant les chromatides sœurs.

➤ *Stimulus externes : les facteurs de croissance*

En procédant à des cultures de cellules animales, les biologistes ont découvert bon nombre de facteurs physicochimiques qui stimulent ou inhibent la division cellulaire. Par exemple, les cellules ne se divisent pas s'il manque un nutriment essentiel dans leur milieu de culture. Ainsi, certaines cellules mammaliennes ne se divisent que si elles sont en présence de facteurs de croissance bien précis, même quand toutes les autres conditions sont favorables. Un facteur de croissance est une protéine libérée par certaines cellules qui stimule la division d'autres cellules.

L'un des premiers facteurs de croissance identifiés a été le facteur de croissance des plaquettes ou PDGF. Le PDGF, libéré par les plaquettes pendant la coagulation sanguine, joue probablement un rôle fondamental dans la stimulation de la division cellulaire lors des processus de régénération des tissus. On a démontré par expérience que les fibroblastes (cellules du tissu conjonctif) mis en culture ont besoin de ce facteur de croissance pour se diviser. Leur membrane plasmique possède des récepteurs qui servent à cette fin. Par suite du lien avec le récepteur, l'action des facteurs de croissance consiste à stimuler l'expression des gènes cellulaires en une cascade d'événements qui culmine dans la stimulation des gènes pour les kcd et les cyclines, les protéines qui permettent à la cellule de progresser à travers les différentes phases du cycle cellulaire. Ce contrôle se réalise non seulement dans des conditions artificielles, mais aussi *in vivo*. Ainsi, les plaquettes sanguines se fragmentent et libèrent le facteur de croissance aux environs d'une lésion. La division des fibroblastes se trouve ainsi stimulée dans la région, ce qui favorise la cicatrisation.

Le PDGF n'est que l'un de la cinquantaine de facteurs de croissance connus. Pour chacun d'eux, il existe un récepteur (ou un ensemble de récepteurs) spécifique, qui se trouve sur la surface cellulaire de certains types de cellules et non sur d'autres. La capacité d'une cellule à

répondre à un facteur de croissance déterminé dépend du fait qu'elle possède ou non le récepteur correspondant à ce facteur sur sa membrane plasmique

L'étude des facteurs de croissance a permis de comprendre **l'inhibition de contact**, le phénomène par lequel un entassement de cellules inhibe la division de celles-ci. Il y a de nombreuses années déjà, on a remarqué que les cellules mises en culture se divisent jusqu'à former une couche simple dans le récipient où elles se trouvent. Après quoi, elles cessent de se multiplier. Cependant, si l'on en retire quelques-unes, celles qui bordent l'espace vide recommencent à se diviser, jusqu'à combler de nouveau l'espace. Lorsque la population en question atteint une certaine densité, il semble que la quantité de facteurs de croissance et de nutriments essentiels impartie à chaque cellule ne suffise plus à alimenter la croissance de la population.

En outre, la plupart des cellules animales en division ont besoin d'avoir un **point d'ancrage**. Elles doivent adhérer à un substrat, qu'il s'agisse de l'intérieur d'un récipient de culture ou de la matrice extracellulaire d'un tissu. Des expériences indiquent que le mécanisme de régulation du cycle cellulaire reçoit l'information de l'ancrage de la cellule grâce à des voies faisant intervenir des protéines membranaires et des éléments du cytosquelette. Ce mécanisme de régulation de même que l'inhibition de contact se réalisent probablement dans les tissus autant que dans les cultures. Cela maintient les populations cellulaires à une densité optimale au meilleur point d'ancrage possible.

Les cellules tumorales ne subissent pas l'inhibition de contact et n'ont plus besoin d'avoir un point d'ancrage.

3 MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET GÉNÉTIQUES

La survenue et la progression d'une tumeur maligne sont le résultat d'une accumulation d'événements génétiques complexes altérant un certain nombre de gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Il est de coutume de classer les gènes du cancer en deux grandes catégories fonctionnelles :

- **les oncogènes** (ceux qui stimulent la croissance) d'une part et
- **les anti-oncogènes** ou **gènes suppresseurs de tumeurs** (ceux qui freinent la croissance) d'autre part.

Toutefois, tout gène qui, quel que soit son niveau d'action, dans toutes les cellules ou seulement dans des types cellulaires de différenciation donnée, intervient normalement dans le contrôle de la division cellulaire, peut, lorsqu'il est modifié, être à l'origine d'une croissance cellulaire anormale et donc d'une transformation cancéreuse. Il faut donc retenir que parmi ces gènes qui peuvent être à l'origine de cancers, certains sont activés avec une certaine fréquence dans certains cancers, d'autres n'étant que potentiellement oncogéniques.

3.1 Les oncogènes

3.1.1 Définition

On appelle oncogène (du grec *onkos*, «tumeur») tout gène dont le produit (parfois appelé oncoprotéine) est capable de modifier le comportement normal d'une cellule et de lui imprimer un caractère de cellule tumorale maligne. On admet généralement aujourd'hui que les oncoprotéines agissent en dérégulant, à un niveau quelconque, les mécanismes de contrôle de la prolifération et/ou de la différenciation cellulaire.

L'espèce humaine possède 23 paires de chromosomes (tous les gènes sont donc présent à l'état de deux copies par cellules). L'altération d'une copie d'un proto-oncogène produit une protéine dont l'activité diffère fortement de celle du produit normale (par exemple expression très augmentée ou encore présence du produit dans des cellules inappropriés). Cette protéine mutée stimule de façon constante la division cellulaire qui ne sera plus régulée normalement. Cette altération est dite dominante car la production de protéine altérée par une seule des deux copies du proto-oncogène est nécessaire et suffisante pour altérer sa fonction.

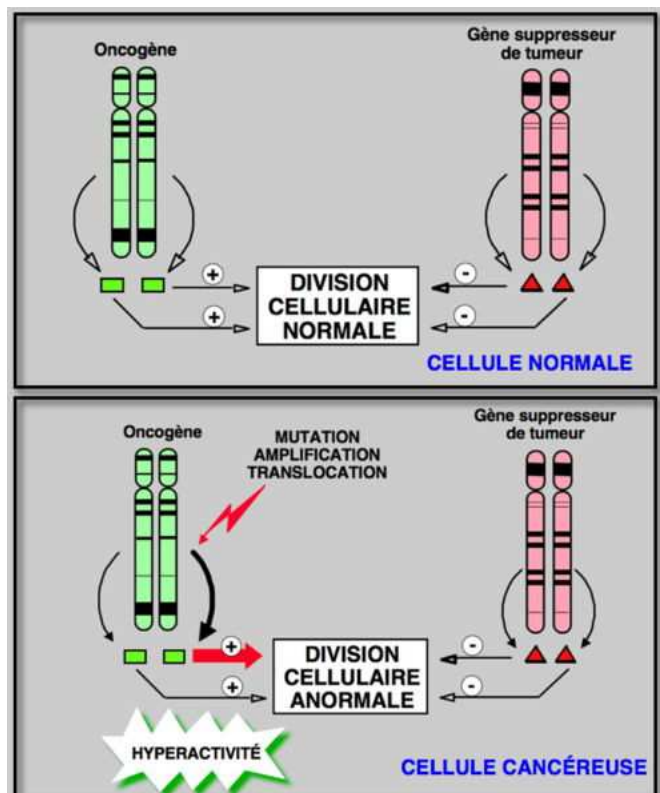


Figure 7 : oncogène et gène suppresseur de de tumeur

3.1.2 Origine des oncogènes

➤ Proto-oncogènes

Les oncogènes peuvent être dérivés de gènes cellulaires normaux, appelés proto-oncogènes, qui acquièrent leur pouvoir transformant sous l'effet de modifications quantitatives ou qualitatives, parfois minimes. Les proto-oncogènes codent pour des protéines stimulant une croissance et une division normales de la cellule.

Comment un proto-oncogène (gène qui a une fonction essentielle dans une cellule normale) peut-il devenir un oncogène, c'est-à-dire un gène provoquant le cancer ?

D'une manière générale, un oncogène apparaît sous l'effet d'une modification génétique menant à l'accroissement de la quantité de protéines codées par le proto-oncogène ou de l'activité intrinsèque de chaque protéine. Il existe trois modes principaux de transformation d'un proto-oncogène en oncogène. Dans tous les cas, on obtient un produit hyperactif qui stimule la division cellulaire de sorte qu'elle échappe à la régulation normale.

○ La translocation

Processus de déplacement du proto-oncogène dans une autre région du génome, par l'action d'un **virus** ou par **échange chromosomique**. Dans ce cas, certains chromosomes se sont brisés et reconstitués de façon erronée, de telle sorte que les fragments des chromosomes cassés ont été transférés sur d'autres chromosomes. Un proto-oncogène, peut par exemple, s'insérer dans une région et se retrouver dans une position adjacente à un promoteur ou à un autre élément de contrôle particulièrement actif. Celui-ci fait augmenter la vitesse de transcription du proto-oncogène, qui devient un oncogène. La protéine reste inchangée, mais elle est produite en quantité beaucoup plus importante, ce qui augmente son effet.

C'est le cas du chromosome « **Philadelphie** », issu de la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, et retrouvée dans 95 % des cas de **leucémie myéloïde chronique**. Cela aboutit à la fusion de 2 gènes, les proto-oncogènes *ABL* et *BCR*, et à la production d'une oncoprotéine chimérique BCR-ABL dont l'activité kinase incontrôlée d'ABL est responsable de l'effet oncogène.

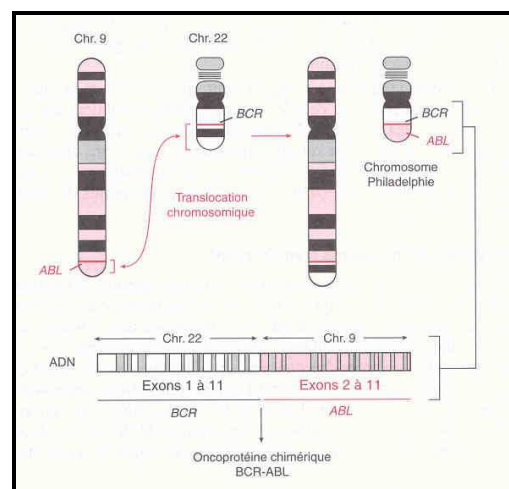


Figure 8 : Translocation entre les chromosomes 9 et 22

○ L'amplification génique

Un proto-oncogène produit un nombre anormalement élevé de copies de lui-même et devient surexprimé. Les mécanismes exacts de réplication qui sous-tendent ce phénomène d'amplification de proto-oncogènes restent à ce jour mal identifiés.

Au lieu d'avoir deux exemplaires d'un proto-oncogène par cellule, il y en a un grand nombre, d'où deux conséquences pour la cancérogenèse :

- A. Tout d'abord un **effet-dose** : si le segment amplifié contient un proto-oncogène, la protéine correspondante se trouve synthétisée en excès et peut stimuler une croissance anarchique de la cellule.
- B. Ensuite un **effet statistique**, car chacune des nombreuses copies du même gène étant susceptible de faire l'objet d'une mutation ponctuelle, le risque de mutation est multiplié d'autant.

○ La mutation dominante

Elle est un des événements ponctuels qui peut changer l'une des bases de l'ADN du gène. Cette modification change l'information génétique et la protéine synthétisée à partir de ce gène est modifiée. Un proto-oncogène peut ainsi être changé en oncogène sur l'un des deux chromosomes et entraîner la modification de son fonctionnement. La protéine produite par le gène se transforme ainsi en une substance plus active ou plus résistante à la dégradation. Un des proto-oncogènes mutés dans les cancers humains est le gène H-ras. Sous sa forme normale (non mutée), la protéine H-ras stimule la multiplication cellulaire uniquement lorsqu'elle reçoit un signal de prolifération. Sous sa forme mutée, le gène H-ras code pour une protéine qui stimule la multiplication cellulaire indépendamment de tout signal.

Ces modifications de l'ADN conduisent à une augmentation de l'activité biologique normale de leur produit. Les proto-oncogènes sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire. Leur **modification est dite dominante**, car il suffit qu'une des deux copies de ces gènes du cancer soit modifiée pour qu'elle se manifeste. On connaît actuellement plus de 50 proto-oncogènes.

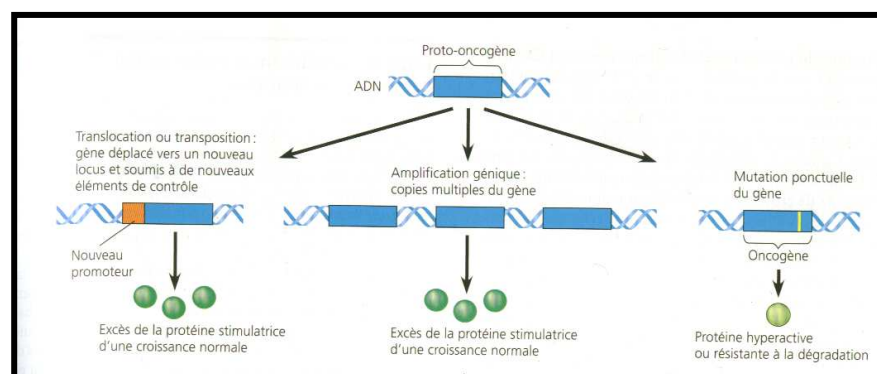


Figure 9 : Modifications génétiques pouvant transformer un proto-oncogène en oncogène.

En résumé, un oncogène peut être défini comme un gène capable d'induire directement la conversion d'une cellule normale en une cellule maligne, alors qu'un proto-oncogène est un gène cellulaire pouvant devenir un oncogène sous l'action de différents mécanismes moléculaires « d'activation ». Un oncogène résulte de l'activation d'un seul allèle d'un proto-oncogène. Conséquence : fonction accrue d'une protéine et, par-là, avantage de croissance.

On sait maintenant que l'on trouve des oncogènes dans les cellules de très nombreux cancers humains et que certains agents cancérigènes connus de très longue date sont en fait des activateurs des proto-oncogènes ou de leurs produits.

La plupart des proto-oncogènes sont hautement conservée au cours de l'évolution des espèces non seulement chez les vertébrés supérieurs (mammifères, oiseaux), mais aussi chez les vertébrés inférieurs, les invertébrés, voire certains eucaryotes unicellulaires, telle la levure. Cette haute conservation phylogénétique a permis d'attribuer aux proto-oncogènes une fonction déterminante dans les mécanismes contrôlant **la division et la différenciation de la cellule**. Les produits des proto-oncogènes interviennent dans la transmission des signaux inter et intracellulaires. C'est leur rôle clé dans ces mécanismes qui fait de l'activation des proto-oncogènes une étape importante dans l'établissement des tumeurs. Toutes ces molécules sont donc clairement impliquées dans le transport d'un message depuis l'extérieur de la cellule jusqu'au génome, l'excès de ce message pouvant, à une étape précise de la différenciation cellulaire, contribuer à rendre la cellule autonome, insensible aux influences régulatrices normales du milieu.

➤ **Origine virale des oncogènes (v-onc)**

D'autres oncogènes sont des gènes viraux que l'on peut, schématiquement, séparer en deux groupes en fonction de leur mécanisme d'action:

- les uns agissent par l'intermédiaire d'un signal biologique normal impliqué dans la division cellulaire: **ils activent les proto-oncogènes;**
- les autres agissent au contraire en bloquant l'activité de certaines protéines cellulaires qui jouent un rôle biologique de freins sur les processus de la division cellulaire: **ils inhibent les anti-oncogènes (gènes suppresseurs de tumeurs).**

L'étude systématique des rétrovirus capables de transformer les cellules *in vitro* a permis d'identifier de nombreux autres oncogènes viraux correspondant chacun à la version un peu modifiée d'un oncogène(s) cellulaire(s). Leur origine animale ainsi que l'emplacement chromosomique de leur homologue humain sont connus. **En fait, on s'est aperçu que les oncogènes de ces rétrovirus (v-onc) dérivent ancestralement des gènes cellulaires (proto-oncogène).** Les séquences oncogènes d'un virus ont été incluses dans le génome viral ancestral lors d'un cycle de réplication au cours duquel une partie du génome cellulaire (proche du site d'insertion du virus infectant) a été arraché à la cellule infectée. Les oncogènes viraux proviennent donc de la capture de gènes de l'hôte vertébré dans lequel le virus s'est répliqué. Les proto-oncogènes sont donc d'origine cellulaire et non virale. Il y a ainsi plus de vingt gènes transformant qui ont été isolés de rétrovirus connus pour induire des tumeurs de l'animal. Dans chaque cas, la séquence spécifiquement transformant du virus (v-onc) possède une structure proche d'un gène cellulaire (proto-oncogène ou c-onc) de l'animal hôte, et code pour une protéine proche de la protéine normale.

3.1.3 Mode d'action des oncogènes

Le résultat de l'activation d'un oncogène est la production d'une protéine dite "oncogénique" qui ressemble à la protéine normalement codée par le gène cellulaire correspondant mais qui est anormale.

Il peut s'agir d'une altération :

- soit **qualitative**, liée à une mutation portant sur les séquences codantes du gène et entraînant l'apparition d'une protéine mutée.
- soit **quantitative**, liée à une mutation portant sur les séquences régulatrices non codantes du gène et entraînant la production de quantités anormales d'une protéine.

Les oncogènes, par leurs protéines transcrites, exercent un effet positif sur la division cellulaire. L'étude précise des mécanismes d'action permet de distinguer plusieurs familles d'oncogènes, se basant sur le rôle physiologique de la protéine normale.

Les protéines codées par les oncogènes peuvent ainsi être regroupées en plusieurs grandes catégories fonctionnelles :

➤ **Protéines analogues aux facteurs de croissance (1)**

Les facteurs de croissance agissent sur la cellule par des liaisons avec des récepteurs spécifiques. A travers l'activation de leur récepteur, les facteurs de croissance ont des rôles variés : maintien de la viabilité cellulaire, stimulation de la multiplication, de la différenciation cellulaire, voire de l'apoptose.

➤ **Protéines analogues aux récepteurs membranaires à activité protéine kinase (2)**

De nombreux récepteurs transmembranaires ont une activité protéine kinase quand ils sont activés. La liaison au récepteur entraîne une phosphorylation des protéines cellulaires, avec activation en cascade pour la transmission du signal intracellulaire.

Une fois activé, les récepteurs sont internalisés et leur fonction protéine kinase inhibée, ce qui assure un rétrocontrôle et permet une régulation précise de la réponse au stimulus. Des variations structurelles parfois minimes vont perturber cette internalisation, et le récepteur reste actif de façon permanente, même en l'absence de facteurs de croissance. Une telle absence de contrôle peut conduire à la transformation maligne.

➤ **Protéines analogues aux tyrosines kinases cytoplasmiques (3)**

Ces protéines, situées dans le cytoplasme à l'intérieur des membranes plasmiques transmettent le signal reçu des facteurs de croissance. Elles exercent un rôle régulateur important dans le fonctionnement de nombreuses protéines cellulaires.

➤ **Protéines analogues aux molécules G (3)**

➤ **Protéines analogues aux facteurs de transcription (4)**

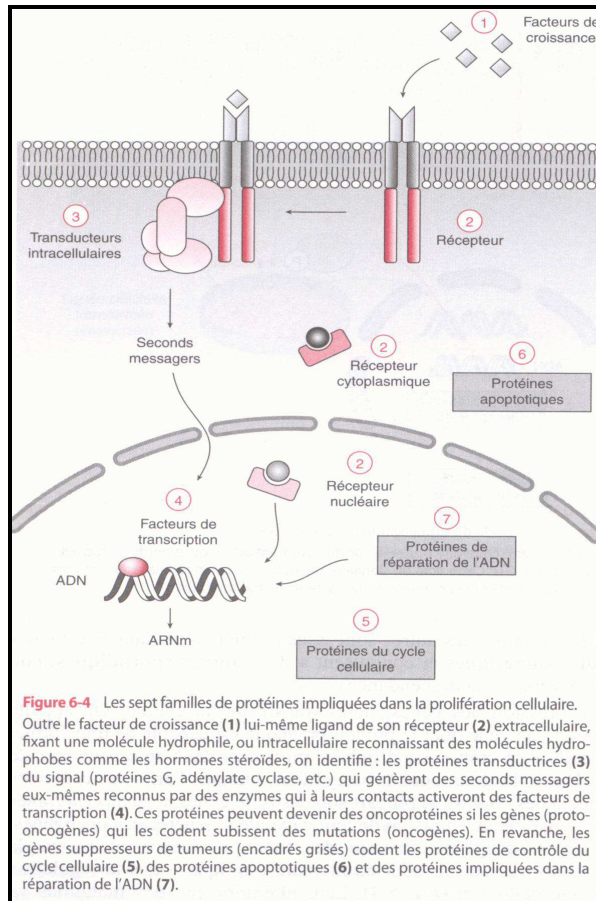


Figure 10 : Protéines impliquées dans la prolifération cellulaire

3.2 Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs

Si l'activation d'un oncogène peut être à l'origine d'un cancer, elle n'explique pas tous les cas de tumeurs malignes. L'existence d'un autre mécanisme génétique à l'œuvre dans le déclenchement des cancers a été suspectée dès 1969 à la suite des travaux expérimentaux sur les hybrides somatiques. En fusionnant deux lignées de cellules, les unes cancéreuses et les autres non, le chercheur est parvenu à obtenir des cellules hybrides saines. Ce phénomène de "suppression tumorale" évoquait l'existence d'un ou plusieurs gènes provenant de la cellule normale et corrigeant alors une fonction déficiente dans les cellules malignes. Ces gènes furent appelés **gènes suppresseurs de tumeurs** (ou **anti-oncogènes**). Les protéines pour lesquelles ces gènes codent contribuent à empêcher une croissance cellulaire anarchique.

Toute mutation entraînant la diminution de l'activité normale d'une protéine de suppression des tumeurs risque de déclencher un cancer, du fait que la croissance cellulaire est stimulée par l'absence de contrôle. Les protéines produites par les gènes suppresseurs de tumeurs ont diverses fonctions. Par exemple, certaines servent à réparer l'ADN endommagé et à empêcher la cellule d'accumuler des mutations cancérogènes. D'autres régulent la liaison des cellules entre elles. D'autres enfin interviennent dans les voies de conversion et d'amplification des stimuli inhibant le cycle cellulaire.

Les gènes suppresseurs de tumeurs codent le plus souvent pour des protéines nécessaires à freiner le cycle cellulaire notamment en réprimant certains oncogènes. Il faut donc avoir perdu les deux allèles pour que le gène suppresseur de tumeur n'exerce plus son action et qu'il participe à la cancérogenèse. Les anti-oncogènes sont donc **récessifs** au niveau cellulaire. La première délétion est souvent d'origine héréditaire: sur les deux allèles transmis par les parents, l'un des deux est défectueux. L'anomalie reste

muette tant que l'autre allèle reste sain. La mutation de cet allèle sain sur l'autre chromosome déclenchera ou participera à la cancérogenèse.

Le plus connu est le gène p53.

3.2.1 Le gène p53

Le point de contrôle à la fin de la phase G₁ fait intervenir une protéine spécifique, p53, qui est fabriquée en présence d'erreurs du codage de l'ADN induites, par exemple, par une irradiation, ou une autre substance toxique.

Le gène p53, appelé gène suppresseur de tumeur et localisé dans le bras court du chromosome 17, code pour une protéine p53. Celle-ci est une phosphoprotéine de 393 acides aminés. Elle est produite dans une configuration qui la rend inactive, ce qui s'explique par un repliement de la partie C terminale de la protéine.

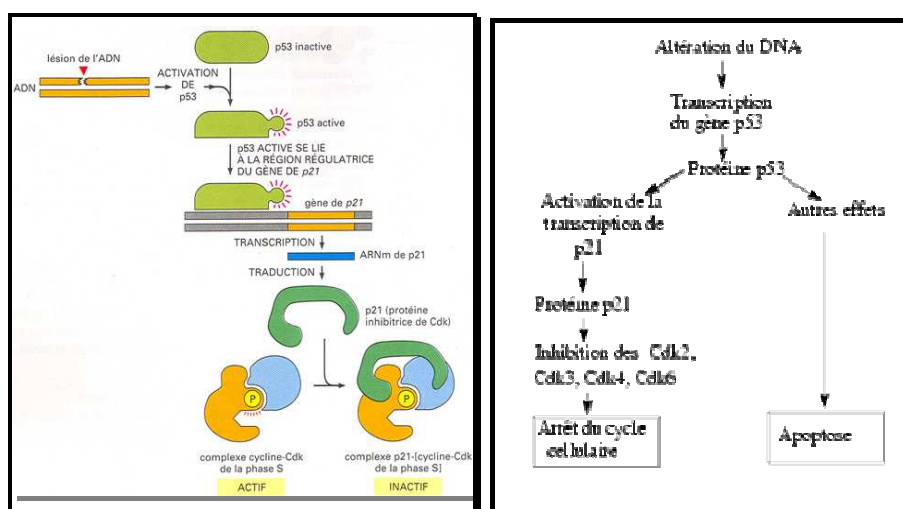
Dans une cellule normale

On la trouve en très petite quantité. Elle est produite et dégradée en continu dans les cellules normales de sorte que sa concentration intra-cytoplasmique demeure faible. Toutefois, dans le cas d'une anomalie de l'ADN (délétion, cassure...), sa dégradation est stoppée ce qui conduit à une augmentation de sa concentration. Des altérations génomiques provoquent sa phosphorylation à l'extrémité C-terminale (modification de cette partie) ce qui va la protéger de la dégradation et l'activer. **Le gène p53 est donc transcrit en cas d'altération de l'ADN.**

Cette protéine p53 a de nombreuses fonctions : elle module la transcription de nombreux autres gènes.

- Elle stimule la **transcription du gène p21** à l'origine de la protéine p21 qui est un inhibiteur de plusieurs cyclines-kcd et celle d'autres gènes exprimant des protéines qui **inhibent la croissance cellulaire et favorisent l'apoptose.**
- Elle réprime la transcription de gènes inhibiteurs de l'apoptose.
- Elle stimule la transcription d'un gène, à l'origine de la phosphoprotéine nucléaire qui se lie à la protéine p53 et l'inactive. Il s'agit d'une boucle de régulation négative de la protéine p53.

Par cet ensemble d'actions et d'autres plus complexes, **le gène p53 freine le cycle cellulaire et favorise l'apoptose.**



Figures 11a et 11b : Mode d'action de p53 sur le cycle cellulaire via p21

La protéine p53 se comporte comme un facteur de transcription qui va faciliter la transcription de la protéine p21. Celle-ci inhibe une protéine kinase kcd qui bloque l'interphase ainsi que l'activité d'autres kinases. La cellule s'arrête avant la synthèse de l'ADN et peut réparer d'éventuels dommages. Si l'ADN n'est pas réparable, les cellules sont conduites à l'apoptose. C'est pourquoi la protéine P53 est considérée comme la gardienne de l'intégrité du génome qui explique pourquoi les mutations sont si rares si on les compare au nombre infini de divisions cellulaires.

Deux rôles particuliers sont donc dévolus à cette protéine : soit l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G₁ et la phase S (la cellule s'arrête avant la synthèse d'ADN et peut réparer d'éventuels dommages), soit la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose que l'on peut interpréter comme la solution préférentielle pour l'organisme quand la réparation de l'ADN n'est pas possible. Comment une cellule décide-t-elle si elle doit mourir ou ralentir son cycle cellulaire et réparer son ADN, n'est pas encore élucidé. On a montré expérimentalement qu'une simple lésion double brin suffisait à induire une augmentation du taux de p53. De même, un trou d'environ 30 à 40 bases dans la traduction de l'ADN sur un simple brin suffit également à provoquer cette augmentation et l'arrêt du cycle cellulaire. Un autre mécanisme déclenchant est constitué par un mauvais appariement de bases, une insertion ou une délétion de bases. De nombreux stimuli provoquent l'augmentation de la p53, notamment l'irradiation par les rayons X ou gamma.

Dans une cellule cancéreuse

La protéine P53 peut voir ses fonctions altérées par différents mécanismes, ce qui ne permet pas de corriger les erreurs et entraîne une prolifération cellulaire permanente, par déséquilibre entre oncogènes et anti-oncogènes.

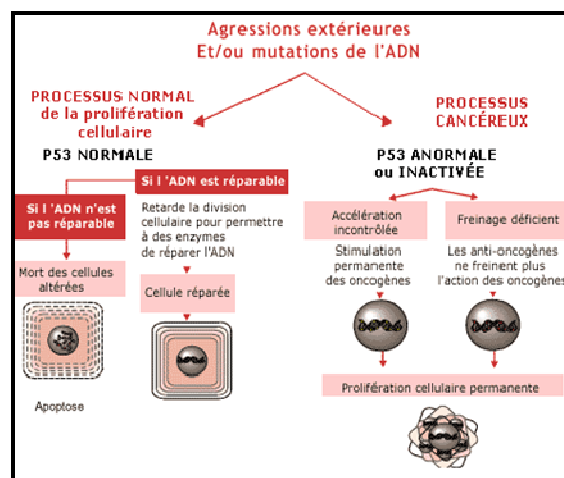


Figure 12 : Modes d'action de p53 dans les processus normaux et cancéreux.

Lors de la radiothérapie ou de la chimiothérapie qui attaquent l'ADN, les cellules normales possédant la protéine sauvage p53 voient leur cycle cellulaire s'arrêter pour permettre une réparation de l'ADN (ou au pire une apoptose). Les cellules cancéreuses, qui ne possèdent pas le gène p53 « sauvage », vont progresser dans la synthèse de l'ADN, malgré l'agression, et aboutir à des cellules de plus en plus anormales qui finissent par mourir.

Dans de nombreuses pathologies cancéreuses, on observe des délétions ou des mutations du gène de la protéine p53. Environ 60% des cancers ont une mutation de leur gène p53.

On comprend donc aisément qu'une mutation affectant le gène p53 et modifiant la fonction de sa protéine soit impliquée dans le processus d'immortalisation qui caractérise la carcinogenèse.

3.3 Modèle « multi hits »

Il faut généralement que plusieurs mutations somatiques aient lieu pour que tous les changements caractéristiques d'une véritable cellule cancéreuse se produisent. Cela pourrait expliquer en partie la raison pour laquelle l'incidence du cancer s'accroît beaucoup avec l'âge. Si cette maladie est le résultat d'une accumulation de mutations et si ces dernières apparaissent au cours de l'existence, alors plus notre vie est longue, plus nous risquons d'avoir le cancer.

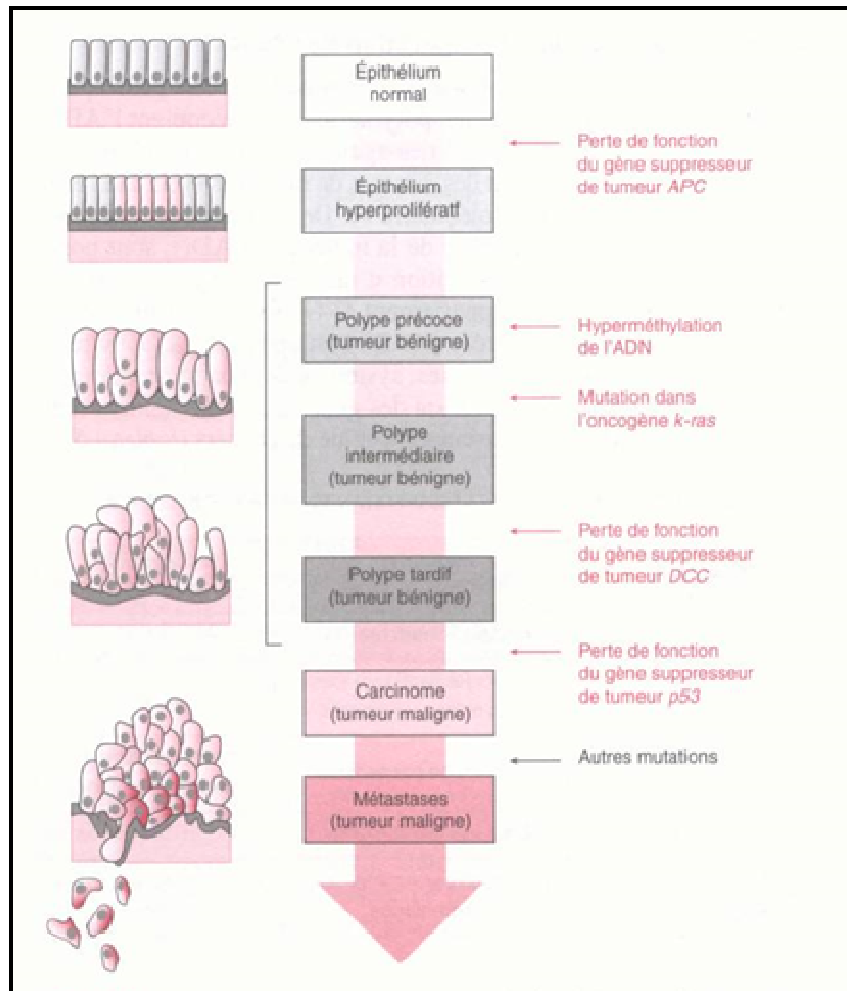
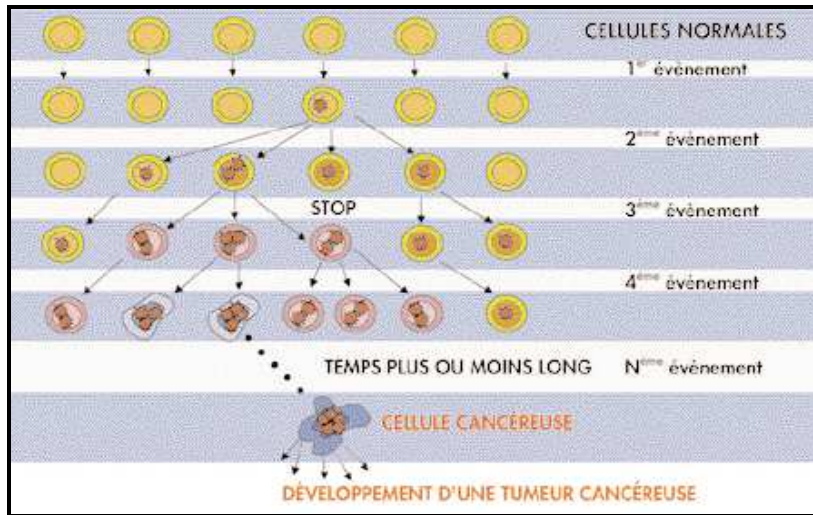


Figure 13 : Modèle d'apparition du cancer colorectal selon des étapes multiples.

Le modèle d'apparition de cette maladie suivant des **étapes multiples (multi hits)** est corroboré par des études portant sur le cancer colorectal, l'un des cancers humains les mieux compris. À l'instar de la plupart des cancers, le cancer colorectal apparaît graduellement. Le premier signe est souvent un polype, soit une petite excroissance bénigne de l'épithélium du côlon. Les cellules du polype ont une apparence normale, mais elles se divisent à une fréquence inhabituelle. La tumeur grossit et peut finir par devenir maligne. L'apparition d'une tumeur maligne s'accompagne d'une accumulation graduelle de mutations activant les oncogènes et rendant les gènes suppresseurs de tumeurs non fonctionnels.



L'ADN doit subir une **demi-douzaine de changements** environ avant que la cellule devienne entièrement cancéreuse. Ces changements comprennent habituellement l'apparition d'au moins un oncogène actif, ainsi que la mutation ou la perte de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs. De plus, comme les allèles mutants des suppresseurs de tumeurs sont habituellement récessifs, les mutations doivent rendre non fonctionnels les deux allèles présents dans le génome. (Par contre, la plupart des oncogènes se comportent comme des allèles dominants.) Enfin, dans de nombreuses tumeurs malignes, **le gène de la télomérase est activé**. Cette enzyme empêche l'érosion des extrémités des chromosomes (télomères) et élimine l'une des limitations naturelles du nombre de divisions qu'une cellule peut subir.

Un télomère est une région hautement répétitive (par exemple TTAGGG répété 300 à 400 fois), et non codante, d'ADN à l'extrémité d'un chromosome. À chaque fois qu'un chromosome d'un eucaryote est répliqué, le complexe enzymatique de l'ADN polymérase s'avère incapable de copier les derniers nucléotides. L'existence de télomères protège donc les chromosomes d'une perte d'informations nécessaires au fonctionnement cellulaire. Les télomères raccourcissent avec l'âge, l'inflammation et le stress. Les télomérases assurent la synthèse et la croissance des télomères, chez l'humain et chez la plupart des autres organismes. Ces enzymes sont très actives surtout pour les cellules qui se divisent de nombreuses fois (les cellules souches, globules blancs, cellules embryonnaires....). Dans ces cellules le gène codant pour la télomérase est exprimé et la longueur des télomères reste constante. Dans la majorité des autres cellules l'expression de ce gène est réprimée et les télomères de ces cellules se raccourcissent donc progressivement à chaque division. Quand le télomère devient trop court, il ne joue plus son rôle protecteur. La cellule va interpréter ceci comme une corruption de son ADN, entrer en sénescence et stopper sa croissance et même entrer en apoptose.

Le fait que plusieurs modifications génétiques doivent se produire avant qu'un cancer n'apparaisse permet d'expliquer en partie pourquoi certaines familles sont prédisposées à cette maladie. Un individu qui hérite d'un oncogène ou de l'allèle mutant d'un gène suppresseur de tumeurs a plus de chances d'accumuler les mutations nécessaires à l'apparition d'un cancer.

Les généticiens font actuellement beaucoup d'efforts pour déterminer les allèles héréditaires du cancer; la détection de ceux-ci permettrait de savoir assez tôt dans la vie qui est prédisposé à certains cancers.

4 CARACTÉRISTIQUES CELLULAIRES ET CANCÉROGENÈSE

Les cellules cancéreuses, pour pouvoir se multiplier, doivent échapper aux nombreux points de contrôles exercés par l'organisme afin de maintenir efficacement son **homéostasie**.

Le rythme du renouvellement des cellules varie d'un tissu à l'autre. Certaines cellules, comme les cellules épithéliales de l'intestin ne survivent que quelques jours avant d'être remplacées. De même, les cellules de la peau sont renouvelées en permanence. D'autres, au contraire, ont un « turn-over » beaucoup plus long, de l'ordre de plusieurs mois ou de plusieurs années, et ne se multiplient que lors d'un processus de réparation (par exemple les hépatocytes). Enfin, certaines cellules se multiplient uniquement lors du développement embryonnaire et sont **quiescentes** (repos) à l'état adulte (cas des cellules musculaires cardiaques, des neurones, ...).

Pour aboutir au cancer, des altérations génétiques doivent intervenir dans une cellule qui par la suite en se divisant transmettra à sa descendance la ou les mutations. L'accumulation de mutations dans les cellules filles aboutira au développement d'une tumeur. Aussi, lorsque des cellules différenciées, peu aptes à se multiplier, acquièrent la capacité de proliférer (on parle d'un processus de **dédifférenciation**) elles vont se multiplier à un rythme beaucoup plus rapide que celui des cellules constituant normalement leur tissu d'origine, et mettent alors en péril l'homéostasie du tissu, voire de l'organisme. Les cancers ne dérivent pas que de cellules différenciées mais également des cellules souches adultes.

4.1 Caractéristiques des cellules cancéreuses

La propension des cellules cancéreuses à se diviser indéfiniment (immortalisation) résulte de nombreuses modifications de la cellule comme :

1. Une **capacité de prolifération autonome** et incontrôlée due à la perte de la capacité à entrer en quiescence (repos).
2. Une **diminution des besoins en facteurs de croissance**. En relation directe avec leur capacité de prolifération accrue, les cellules cancéreuses dépendent moins des facteurs de croissance. Dans certains cas, elles deviennent aptes à produire leurs propres facteurs de croissance et les récepteurs correspondants, ce qui entraîne une stimulation très favorable à la prolifération.
3. Une **perte de la nécessité d'ancrage et de l'inhibition de contact**. La prolifération cellulaire nécessite l'ancrage des cellules à un support, comme les lames basales des tissus. Quand les cellules en multiplication entrent en contact les unes avec les autres, et dans les tissus normaux, elles établissent alors entre elles des jonctions et cessent leur mouvement. Elles évitent ainsi de se chevaucher. En revanche, les cellules tumorales perdent cette inhibition de mouvement due au contact. Elles croissent anarchiquement les unes sur les autres en établissant très peu de contact entre elles et encore moins avec leur support.

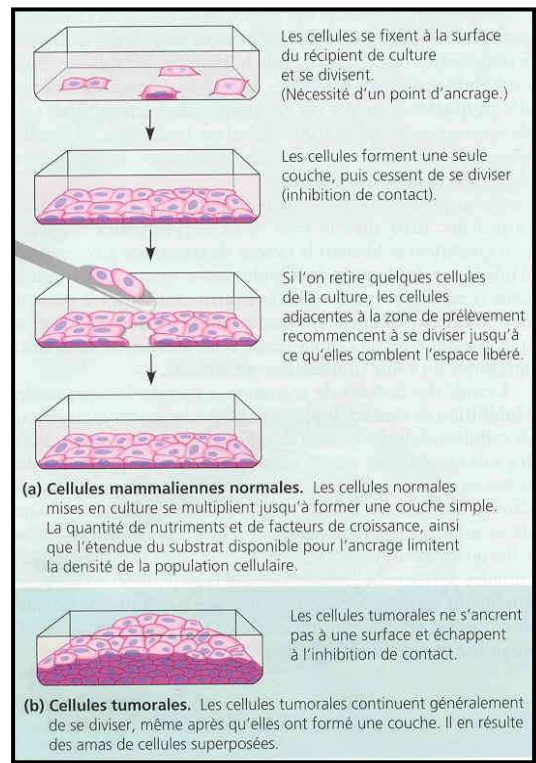


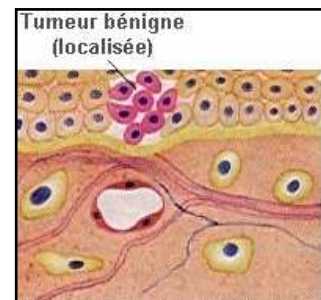
Figure 14 : Inhibition de contact

4. Une **absence d'apoptose**. Les cellules cancéreuses échappent au mécanisme de « suicide cellulaire » lié entre autre à l'accumulation de mutations, et prolifèrent ainsi indépendamment de leur présence.
5. Une **stimulation de l'angiogenèse**. L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins permettant la vascularisation des tissus. Les cellules d'une tumeur doivent pour proliférer avoir accès aux nutriments transportés par la circulation sanguine. En absence de toute vascularisation, les cellules les plus au centre de la tumeur ne peuvent survivre, faute de nutriment, et meurent ; cette forte mortalité est alors compensée par la division très active des cellules en périphérie de la tumeur ce qui stabiliserait la taille et la masse tumorale. Cependant, la plupart des cancers produisent, ou stimulent par les cellules environnantes non cancéreuses, la production de facteurs de croissance qui favorisent la néo-vascularisation des tumeurs, on parle alors d'**angiogenèse tumorale**. Ces nouveaux vaisseaux apportent les nutriments à l'ensemble des cellules de la tumeur dont la masse va alors augmenter. De plus, la proximité des vaisseaux sanguins augmente considérablement le risque de dissémination des cellules tumorales et la formation de métastases.
6. **Production de métastases et dissémination**. Directement liée à la capacité de vascularisation et de multiplication des cellules tumorales, la formation de **métastases**, due à la colonisation de tissus sains par des cellules issues d'une tumeur, c'est-à-dire son passage d'une forme bénigne à une forme maligne

4.2 Cancérogenèse

Le comportement des cellules tumorales peut avoir des conséquences catastrophiques. Le problème commence par la **transformation** d'une première cellule, c'est-à-dire par son passage de l'état normal à l'état prolifératif, qui conduit à la formation d'une masse anormale. Normalement, le système de défense de l'organisme, soit le système immunitaire, détruit la rebelle.

Mais si celle-ci réussit de quelque manière que ce soit à lui échapper, elle peut proliférer au point de former une **tumeur bénigne**, une masse de cellules transformées logées à l'intérieur d'un tissu. Les tumeurs bénignes se présentent sous une forme compacte souvent encapsulée, et elles se développent plutôt lentement et leurs cellules n'envahissent pas les tissus environnants.



Généralement, elles ne causent pas de problèmes graves, et on peut en faire l'ablation complète au cours d'une intervention chirurgicale.

Par contre, les cellules d'une **tumeur maligne** constituent une masse exempte de capsule et ont une croissance très rapide. On dit d'une personne qui a une tumeur maligne qu'elle est atteinte d'un cancer. Les cellules cancéreuses peuvent se propager à d'autres parties de l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine ou lymphatique. Elles peuvent compromettre le fonctionnement d'un ou de plusieurs organes. Elles envahissent ainsi d'autres parties du corps, y prolifèrent et forment d'autres tumeurs malignes.

La propagation des cellules cancéreuses s'appelle **métastase**. Généralement, on traite les métastases au moyen de radiations ou de substances chimiques cytotoxiques, particulièrement nocives pour les cellules en voie de division.

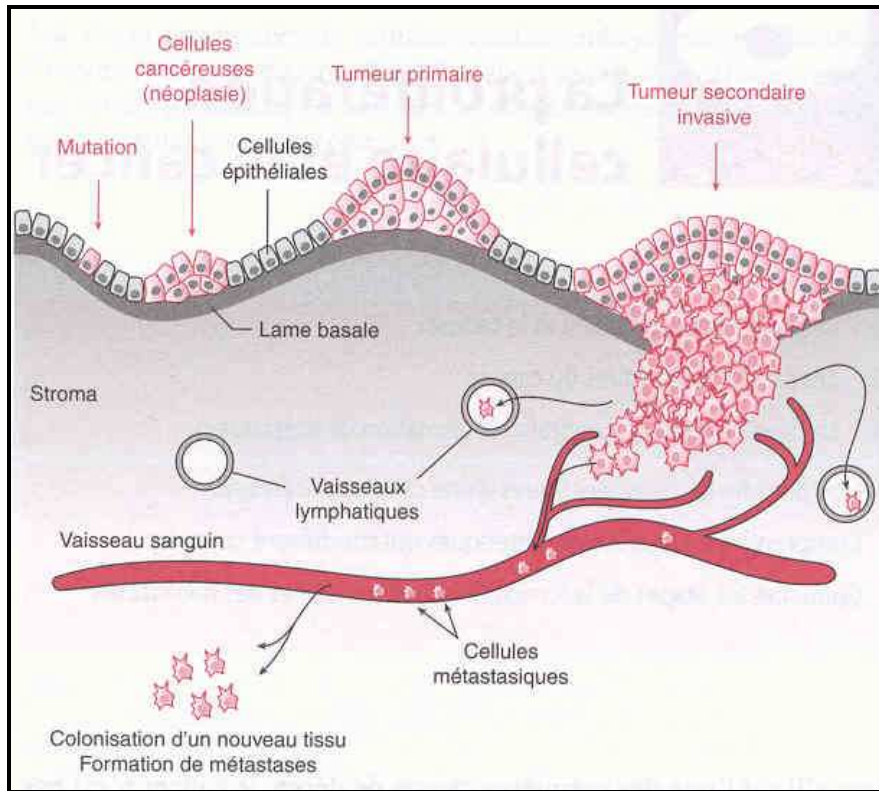


Figure 15 : Différentes phases d'évolution d'un cancer

4.2.1 Les différentes phases de la cancérogenèse

Voici les différentes étapes qui mènent une cellule à devenir cancéreuse :

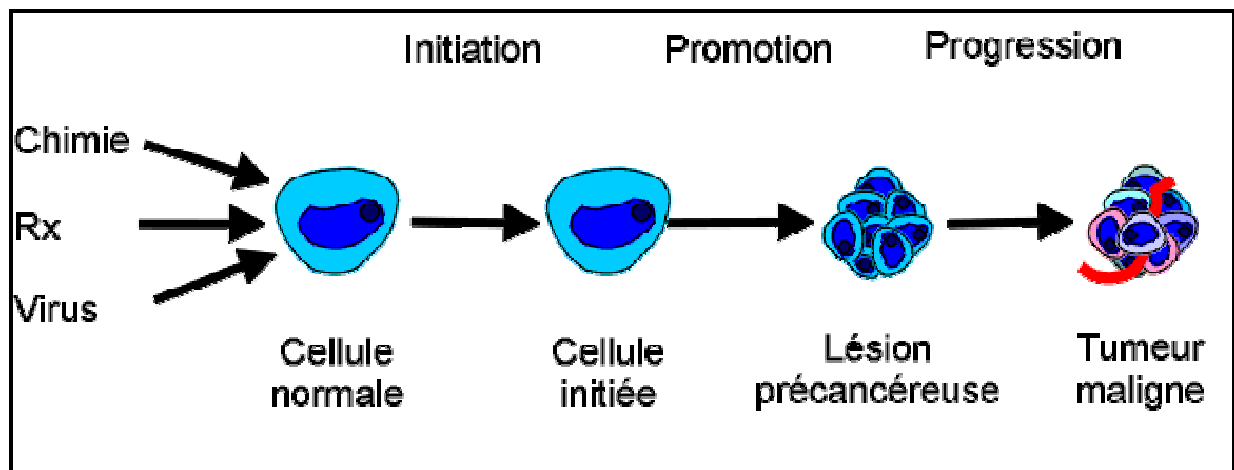


Figure 16 : Etapes de la cancérogenèse

A. Initiation

Le cancer commence par la mutation d'une cellule, dans une phase que l'on nomme « initiation ». Il suffit alors d'une seule cellule, d'un seul facteur (chimique, physique, génétique) et d'une seule fois pour que la carcinogénèse commence. Toutes les cellules du cancer dériveront de cette cellule-mère: on parle pour cette raison d'origine monoclonale (clonage d'une seule lignée cellulaire).

L'initiation correspond à une modification au niveau de l'ADN, le plus souvent par mutation d'une ou de plusieurs bases de la double hélice. La plupart des mutations ont lieu dans les immenses segments d'ADN qui ne codent pour aucun gène, mais qui sont très spécifiques à chaque individu. Elles n'ont ainsi aucune répercussion biologique. Parfois, elles intéressent un gène utile pour la division cellulaire. La cellule possède tout un matériel enzymatique destinée à réparer les mutations produites.

Pour lui permettre de bien réparer son matériel génétique, des gènes spécifiques contrôlent la parfaite intégrité de l'ADN transmis, ce qui explique la rareté des cancers si on les compare aux nombres infinis de divisions cellulaires. Cependant, l'atteinte de ces gènes des molécules régulatrices est plus redoutable, car la réparation cellulaire n'est plus possible. On retrouve une atteinte de ces gènes régulateurs dans la plupart des cancers humains (mutations des "gènes suppresseurs de tumeur " comme par exemple la protéine p53). Si la cellule n'a pas eu le temps de réparer avant la division, l'anomalie n'est pas obligatoirement transmise aux cellules filles, car la cellule possède un dernier mécanisme de défense de la régularité de la transmission génétique : le suicide ou apoptose. La majorité des cellules anormales arrêtent ainsi la transmission d'un matériel génétique anormal.

L'agent qui peut provoquer un cancer, qu'il soit d'origine chimique (substances chimiques mutagènes, physique (le soleil, par exemple, par ses radiations de type ultraviolet) ou virale, est un **cancérogène**. Cet agent initiateur peut aussi être qualifié de génotoxique, parce que le cancérogène altère ou détruit des gènes, particulièrement ceux qui favorisent la croissance et la différenciation cellulaire, potentiellement situés dans l'ADN des cellules souches. Lors de cette phase, les cellules ne sont pas encore transformées, mais leur génotype est modifié, ce qui les rend immortelles. Ces cellules initiées par les cancérogènes peuvent poursuivre leurs activités normales sans jamais former de tumeur, mais elles renferment en elles le potentiel d'en former ! D'ailleurs c'est ce qui peut survenir, quand un agent promoteur apparaît.

La cellule mutée devient donc insensible à des signaux de régulation qui orientent le cycle cellulaire normal, notamment la mort programmée (apoptose) et la sénescence. D'où le terme d'« immortalisation ». **La mutation initiale touche donc le plus souvent deux familles de gènes: les oncogènes (qui commandent la prolifération de la cellule) et les antioncogènes (qui la freinent)**. Les cellules initiées ne sont pas encore des cellules tumorales. Elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance. On ne peut les distinguer morphologiquement des autres cellules non initiées.

B. Promotion

On appelle ainsi la prolifération plus ou moins contrôlée des cellules initiées. La plupart des agents initiateurs (les cancérogènes) ne sont pas capables à eux tout seuls de provoquer un cancer, ils doivent s'associer à des agents promoteurs. Une fois cette association complétée dans l'organisme, soit dans le tissu déjà initié, les cellules commencent à se diviser.

La promotion est donc due à la multiplication cellulaire excessive, sous l'effet de stimuli variés (agents promoteurs), qui amplifie le défaut initial de l'ADN et favorise la survenue de nouvelles mutations. L'agent promoteur va exercer son action pendant de nombreuses années, et ainsi faciliter la multiplication des cellules initiées. Au cours d'une des divisions ultérieures, une nouvelle mutation (ou une nouvelle initiation) aura lieu, augmentant encore le dérèglement précédent.

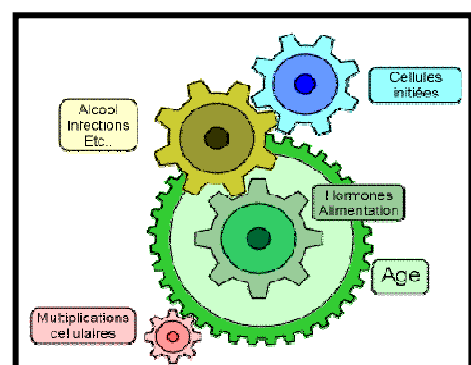


Figure 17 : représentation schématique de la promotion.

Parmi les facteurs de promotion, on peut citer :

- la nutrition, l'alcool et certaines substances du tabac
- les infections, les traumatismes répétés
- les hormones pour certains cancers dits hormono-dépendants (sein, prostate, utérus, thyroïde, ...)
- l'âge, parce qu'il correspond à un nombre important de divisions cellulaires, et parce que les mécanismes de réparation deviennent probablement moins efficaces.

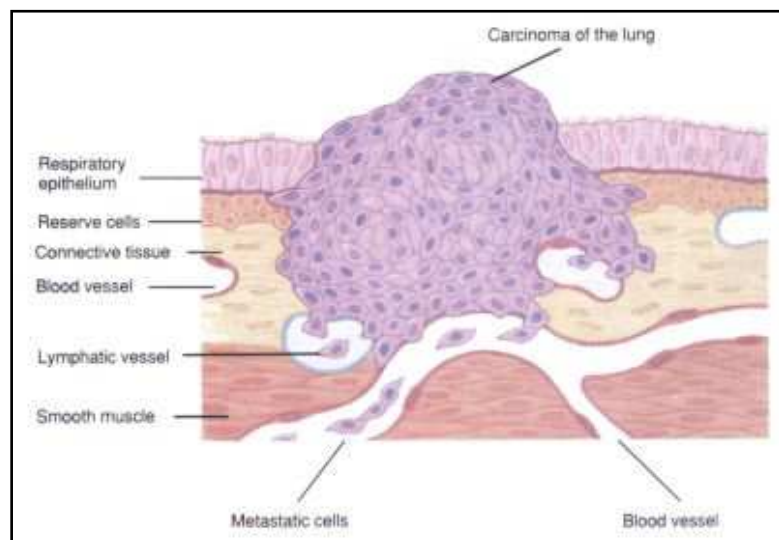
A ce stade, les cellules initiées se divisent plus lentement que leurs voisines saines, mais elles s'accumulent pour former un amas nommé tumeur. Alors que les cellules normales se développent en monocouche avec inhibition de contact, les cellules cancéreuses s'agrègent ainsi les unes aux autres en plusieurs couches. La tumeur peut être bénigne ; mais elle peut aussi devenir maligne à la suite de nouvelles mutations : nous sommes alors en présence d'un cancer.

C. Progression

La cellule initiée et devenue immortelle a déjà produit de nombreux clones. On note ici une sélection de type Darwinien : les cellules-filles les plus malignes (celles dont le temps de doublement et la capacité de dissémination sont les plus agressifs) survivent et se développent mieux que les autres. Certaines d'entre elles acquièrent surtout la capacité de se diffuser dans l'organisme : on les appelle des **métastases**.

La formation des métastases est le véritable tournant de l'oncogenèse. Les cellules normales s'agrègent entre elles et se maintiennent ainsi dans une substance protéique appelée matrice extracellulaire. Les cellules cancéreuses ne reconnaissent plus leurs voisines (perte de la connexion intercellulaire) ni leur support (perte de la connexion à la matrice protéique). Ainsi détachées de leur environnement, elles produisent un certain nombre de signaux biochimiques qui ont pour capacité de dégrader le tissu auquel elles appartiennent.

Après avoir proliféré en surface (cancer *in situ*), les cellules finissent par acquérir les propriétés de dissolution de la membrane basale ou de stimulation des cellules mésenchymateuses voisines et par envahir la membrane basale. L'invasion de la membrane basale constitue un phénomène majeur du développement du cancer. Elle modifie considérablement le pronostic : dès l'invasion de la membrane basale, les mêmes mécanismes de pénétration des membranes vont pouvoir être utilisés pour l'invasion des



capillaires lymphatiques et sanguins. A partir de cette invasion, les cellules cancéreuses vont pouvoir s'établir à distance en retraversant la membrane des capillaires sanguins des organes distants (c'est ce qu'on appelle des métastases, qui peuvent être ganglionnaires et/ou parenchymateuses).

Comme toutes les autres les cellules cancéreuses recherchent de l'oxygène et des nutriments et doivent pouvoir éliminer leurs déchets (dioxyde de carbone, ...). Tant que l'épaisseur de la tumeur est

inférieure à quelques millimètres, la simple diffusion suffit généralement pour permettre ces échanges. Au-delà, pour survivre, les cellules cancéreuses doivent acquérir un pouvoir d'**angiogénèse**, c'est-à-dire posséder tout un système sanguin nourricier. A mesure que les cellules cancéreuses se divisent et prolifèrent, elles dégagent dans leur environnement des protéines spécialisées appelées facteurs de croissance. Ceux-ci diffusent et entraînent la formation de nouveaux capillaires joignant les cellules aux vaisseaux sanguins et lymphatiques les plus proches : on parle de **néovascularisation**.

La néovascularisation permet aux cellules de se multiplier largement par les apports en oxygène et en nutriments, puis dans un second temps d'envahir la paroi des capillaires et de diffuser dans la circulation générale.

La cellule cancéreuse devenue métastase devient une redoutable machine de guerre au sein de l'organisme. Elle peut :

- **quitter** sa tumeur primitive et migrer,
- **survivre** dans la circulation sanguine,
- **résister** au système immunitaire en dissimulant ses antigènes,
- **produire** ses propres **facteurs de croissance** ou tirer profit de ceux qui circulent autour d'elle,
- **tromper les signaux biochimiques** de sénescence et d'apoptose,
- **former un nouveau foyer tumoral** en se liant à un nouveau tissu par le biais de protéines spéciales nommées intégrines.

De telles capacités tiennent à une cascade de mutations et d'instabilités génétiques qui rendent très difficile la caractérisation moléculaire de chaque cancer. A l'origine, seul un très petit nombre de cellules cancéreuses de la tumeur initiale sont métastatiques. Mais il suffit que quelques-unes le soient pour que leur croissance devienne exponentielle.

La fréquence des métastases varie selon le type de prolifération. Il n'y a pas de métastase dans les tumeurs malignes du système nerveux central. En revanche, les mélanomes malins et certains carcinomes (cancer du tissu épithélial) des bronches présentent un grand pouvoir de diffusion métastatique.

Même si de nombreuses cellules tumorales circulent dans un organisme, leur viabilité et leur capacité à proliférer est souvent limitée. Le ralentissement du flux sanguin leur permet d'approcher les parois d'un vaisseau, par exemple, et, de là, de s'infiltrer dans un organe. Elles doivent aussi résister à l'intervention des lymphocytes dans le sang. Retenons que les lymphocytes NK (*Natural Killer*) jouent un rôle important dans la lyse (destruction d'éléments organiques) de cellules circulantes anormales.

Enfin, les cellules tumorales ont besoin d'un environnement favorable à leur développement, d'apports nutritifs, d'oxygénation, ..., sans quoi leur survie est menacée.

Par conséquent, **seule une toute petite fraction de la population de cellules tumorales dispose du potentiel de résister et de survivre dans des conditions semblables pour s'implanter à distance, donc entrer véritablement dans la phase dite métastatique.**

4.3 Les différents types de cancer

Les cancers se développent à partir de tous les tissus. On les classe en général en fonction de la ressemblance histologique (= des tissus) avec les cellules normales dont ils sont issus. Cela permet de distinguer six grandes familles de tumeur.

- les **sarcomes** se développent sur les tissus conjonctifs: muscles, os, cartilage, gaine des nerfs.
- les **lymphomes** croissent à partir des tissus hématopoïétiques: moelle osseuse, sang, ganglion lymphatique.
- les **tumeurs nerveuses (gliomes)** touchent les cellules de soutien (cellules gliales) des neurones. Dans ce cas, la tumeur est constituée par la prolifération du tissu conjonctif de soutien d'une structure nerveuse, au cerveau, par exemple.
- les **tumeurs germinales** se développent à partir des cellules spécialisées des ovaires ou des testicules.
- les **mélanomes** désignent les tumeurs des cellules cutanées pigmentaires. La mélanine est un pigment brun foncé qui donne la coloration à la peau, aux cheveux et à l'iris de l'œil. Ainsi, les mélanomes touchent les cellules capables de produire de la mélanine. Dans la mélanose, on parle d'une accumulation anormale de mélanine dans les tissus. Un mélanoblastome est un mélanome malin, tandis qu'un nævus est une malformation congénitale de la peau (grain de beauté, par exemple), et se présente pour sa part sous la forme de tache ou de tumeur bénigne.
- le groupe de tumeurs solides le plus répandu est constitué par les **carcinomes**, qui sont issus de l'épithélium (tissu de recouvrement de la surface et des cavités du corps). L'épithélium désigne un tissu constitué de cellules juxtaposées. Celles-ci sont disposées de façon continue en une ou plusieurs couches. L'épithélium de revêtement désigne la membrane protectrice qui se trouve à la surface des muqueuses, tandis que l'épithélium glandulaire, comme son nom l'indique, concerne les cellules sécrétrices (les glandes). Enfin, l'épithélium pavimenteux est constitué de couches de cellules aplaties; c'est le cas de l'épiderme.

5 FACTEURS DE RISQUE

Commencer à lutter contre le cancer c'est déjà commencer par agir sur les facteurs qui causent le cancer. Les facteurs de risque interviennent dans les trois phases de la formation d'un cancer. Ils peuvent être à la source en tant qu'initiateur d'un dérèglement cellulaire irréversible, ou bien être des promoteurs des cellules cancéreuses en les alimentant ou en empêchant le système immunitaire de lutter, ou enfin accélérer et de la dissémination des cellules cancéreuses dans le corps. La masse de données scientifiques accumulées est suffisamment solide pour nous permettre aujourd'hui de connaître la plupart des facteurs qui accroissent considérablement le risque de développer un type particulier de cancer, et de connaître ceux qui ont une influence plus ténue.

Les actions de prévention, individuelles ou collectives, pour supprimer ou minimiser ces facteurs de risques constituent un volet essentiel de la lutte contre le cancer. Elles peuvent permettre d'éviter un grand nombre de cancers.

Les principaux facteurs de risque identifiés sont :

- 1.** le tabac
- 2.** l'alcool
- 3.** l'alimentation
- 4.** des caractéristiques de la vie reproductive de la femme
- 5.** les expositions professionnelles
- 6.** la pollution environnementale
- 7.** les rayonnements ionisants
- 8.** l'exposition aux rayonnements UV
- 9.** certaines infections (virus, parasites)
- 10.** certains médicaments
- 11.** certains facteurs génétiques

6 TRAITEMENTS

Le choix d'un traitement ou d'une combinaison de traitements particuliers dépend de différents facteurs dont les plus importants sont : le type de cancer, le degré d'extension de la maladie, l'âge de la personne et son état général. En d'autres termes, les traitements sont adaptés individuellement.

Pour traiter le cancer, les moyens employés ne cessent d'évoluer. Il s'agit d'abord d'éliminer la tumeur développée sur l'organe atteint, mais aussi et surtout de limiter son extension à d'autres organes. Pour cela, les traitements prescrits sont principalement :

- la chirurgie
- la chimiothérapie
- la radiothérapie
- l'hormonothérapie
- l'immunothérapie.

6.1 Chirurgie

La chirurgie est certainement la technique la plus ancienne utilisée pour soigner les cancers. Jusqu'au début du XX^{ème} siècle, elle reste le seul traitement opposable aux cancers. Depuis, les progrès ont été fulgurants, combinant les découvertes réalisées dans de nombreux domaines. Grâce aux antibiotiques, aux anesthésiques modernes, à la respiration assistée, aux transfusions, aux anticoagulants (qui préviennent les embolies), aux soins infirmiers, à la kinésithérapie, etc., des opérations de plus en plus importantes ont été rendues possibles, et davantage de malades ont pu en bénéficier, quel que soit leur âge.

La chirurgie consiste à faire l'ablation de la tumeur, partiellement ou dans sa totalité. Elle peut intervenir seule, ou plus souvent, dans un plan de traitement impliquant chimiothérapie, radiothérapie et/ou hormonothérapie qui peuvent éliminer les petits foyers tumoraux, pas toujours visibles cliniquement.

Dans le meilleur des cas, l'opération permet d'éliminer toutes les cellules cancéreuses ou presque, et d'arrêter leur prolifération. Dans d'autres cas, elle permet au moins de freiner la croissance de la tumeur et d'assurer à la personne une meilleure qualité de vie pendant un certain temps.

Les tumeurs ne peuvent pas toutes être opérées. Les possibilités d'intervention dépendent de la nature, de la localisation et de l'extension de la tumeur d'une part, de l'état de santé général de la personne d'autre part. Avant de prendre une décision, il convient de pratiquer de nombreuses investigations (radiographies, examens de sang, endoscopies, examens histologiques, analyse microscopique du tissu tumoral, etc.) afin de déterminer le traitement le plus approprié. La chirurgie est toutefois proposée dans 80 pour cent des cas.

6.1.1 Buts de la chirurgie

◆ **Moyen de diagnostic**

Un diagnostic cancérologique précis nécessite le prélèvement de cellules suspectes pour analyse microscopique (biopsie). Cet examen permet de déterminer si le tissu en question est effectivement cancéreux et, de plus, si c'est le cas, de savoir à quel type particulier de tumeur l'on est confronté. Il s'agit d'une étape déterminante, puisque le choix des traitements dépend notamment de la nature cellulaire du cancer. Le prélèvement est réalisé sous anesthésie locale ou générale suivant la localisation tumorale, la technique utilisée et l'ampleur du prélèvement.

◆ **Moyen de traitement**

Si la quasi-totalité des tumeurs solides (sein, colon, prostate...) peut être traitée par chirurgie, ce n'est pas le cas des tumeurs des cellules sanguines (les globules blancs dans le cas d'une leucémie par exemple). Ces cellules cancéreuses sont diffuses et présentes dans toute la circulation sanguine. La chimiothérapie ou la radiothérapie sont alors plus adaptées.

Si le cancer est découvert à un stade précoce, la chirurgie vise la guérison totale : elle est dite **curative**. En éliminant la tumeur mère, on soulage les structures avoisinantes tout en espérant agir avant la formation des métastases. La chirurgie curative consiste à enlever toute la tumeur plus une partie des tissus sains et des ganglions lymphatiques avoisinants pour s'assurer une marge de sécurité. Une petite tumeur permet généralement une opération relativement limitée, même si le volume retiré est toujours supérieur à celui du cancer proprement dit. En effet, les cellules cancéreuses ont la capacité d'infiltrer les tissus avoisinants, raison pour laquelle le chirurgien enlève une certaine épaisseur de tissu sain tout autour de la tumeur.

A un stade avancé de la maladie, il n'est souvent plus possible d'enlever la tumeur dans sa totalité: il se peut que celle-ci soit localisée dans un endroit difficile d'accès, qu'elle fasse corps avec le tissu avoisinant ou encore qu'il y ait déjà des métastases inopérables. Dans pareil cas, l'opération permet de limiter les douleurs, les complications et autres effets indésirables liés à la maladie et de maintenir une certaine qualité de vie. Dans ce cas on parle de chirurgie **palliative**.

Pour certaines tumeurs accessibles par les voies naturelles, on peut procéder à l'ablation de la tumeur par endoscopie. C'est le cas du colon, de la trachée ou de la prostate. En introduisant dans l'organe creux, une tige équipée de pinces, de raclettes et de mini caméra, on peut extraire les petites tumeurs sans opération.

6.1.2 Les effets secondaires

Selon l'endroit de l'incision, son étendue, et l'organe concerné par la chirurgie, les effets ressentis seront très différents.

Les effets secondaires les plus notoires sont liés au mode de déroulement de l'opération elle-même :

- Si le chirurgien a enlevé une partie importante de l'organe opéré (poumon, colon, estomac...) un temps d'adaptation sera alors nécessaire avant de retrouver un fonctionnement normal.
- L'alitement qui suit l'opération expose le malade à des risques de coagulation du sang dans les veines (thrombose veineuse). Dans certains cas, des traitements pour fluidifier le sang (les anti-coagulants) sont prescrits par le médecin.
- L'infection. Elle est liée à la manipulation d'outils dans des conditions non stériles, à la virulence des microbes en milieu hospitalier, et aussi à la fragilité du système de défense chez certains malades.

6.2 La chimiothérapie

Actuellement, la chimiothérapie est utilisée pour combattre un grand nombre de cancers différents, en association avec la chirurgie et/ou la radiothérapie.

6.2.1 Principe et but de la chimiothérapie

Les traitements par chimiothérapie consistent à injecter, le plus souvent par voie intraveineuse, des substances chimiques. Celles-ci pénètrent dans la circulation sanguine pour atteindre toutes les parties

du corps et détruire les cellules cancéreuses partout où elles se trouvent, même si elles sont délocalisées. Le but de la chimiothérapie est donc d'enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. Les médicaments anticancéreux sont capables de provoquer la mort des cellules qui se multiplient. Leur effet ne se limite malheureusement pas aux cellules malignes, mais concerne toutes les cellules en prolifération active (comme par exemple celles qui tapissent le tube digestif, régénèrent le sang ou font pousser poils et cheveux).

Les médicaments employés tuent les cellules en agissant sur l'ADN, sur l'ARN ou sur les protéines des cellules, pour bloquer certaines étapes de la division cellulaire : ceux qui agissent sur l'ADN peuvent se coupler à ses bases, s'insérer entre elles et ainsi ouvrir la double hélice ou provoquer la formation d'oxygène, qui casse le filament d'ADN. Certains médicaments interviennent dans la synthèse des macromolécules protéiques, d'autres bloquent l'action d'enzymes chargés de réparer les cassures de l'ADN. Différents mécanismes d'action ont été élucidés en laboratoire. Ils aboutissent donc le plus souvent à une altération de l'ADN qui déclenche la destruction de la cellule (apoptose). Ces médicaments peuvent être extraits de plantes, d'organismes unicellulaires ou être synthétisés de toute pièce par des méthodes chimiques.

6.2.2 Effets secondaires

Les produits utilisés en chimiothérapie sont des produits très actifs et de ce fait ont des effets secondaires parfois importants. Les plus fréquents sont liés au fait que des médicaments anti-tumoraux ont une action sur les cellules qui se multiplient rapidement, donc les cellules cancéreuses, mais également, celles de la peau, des cheveux, de la muqueuse de la bouche, de la moelle osseuse, laquelle fabrique les cellules du sang. Il faut savoir qu'ils sont :

- temporaires : ils disparaissent quelques temps après la fin du traitement;
- individuels : chaque patient ne réagit pas de la même façon, avec la même intensité, à un traitement;
- fonction du traitement : tous les effets secondaires cités n'apparaissent pas systématiquement; il existe des traitements sans effets secondaires.

6.3 La radiothérapie

60 % des malades ayant un cancer seront soumis à une radiothérapie, c'est-à-dire qu'ils seront irradiés au cours du traitement de leur cancer. La radiothérapie consiste à exposer la tumeur à des rayons de haute énergie (rayons X, électrons, photons). Les cellules cancéreuses sont particulièrement sensibles à ce type de rayonnement. Mais certaines cellules saines, traversées par les rayons, peuvent être lésées. Elles donnent ainsi des effets secondaires. La radiothérapie est utilisée seule ou en association aux autres méthodes. Le choix dépend de la localisation et du stade de la tumeur, ainsi que de l'état général du malade.

En radiothérapie, les doses nécessaires sont des dizaines de milliers de fois supérieures à celles nécessaires pour obtenir une radiographie. Dans l'utilisation des rayons X, le facteur primordial est la quantité de rayons utilisés. A faible dose et sous faible fréquence d'exposition, les rayons X sont quasi-inoffensifs et fournissent des images de l'intérieur du corps sous forme de radiographies. Employés à dose moyenne ou à fréquence plus élevée, ils peuvent altérer les acides nucléiques qui forment le code des cellules et même engendrer des cancers. A fortes doses et à fréquence élevée, les rayons X vont complètement détruire les acides nucléiques du noyau cellulaire qu'ils atteignent, provoquant ainsi la mort retardée des cellules irradiées. En détruisant les acides nucléiques des cellules cancéreuses, ils empêchent ces cellules de se multiplier et de survivre.

Lorsqu'une intervention chirurgicale s'avère impossible, la radiothérapie s'impose comme une des principales méthodes de traitements efficaces. Dans d'autres cas, les rayons permettent de faire

régresser la tumeur avant l'opération pour faciliter le travail du chirurgien. Il s'agit dans les deux cas d'une **radiothérapie curative**.

Elle peut être prescrite pour soulager des douleurs dues à des métastases osseuses (pour lesquelles le traitement chirurgical n'est pas très efficace), ou encore sur le cerveau, pour prévenir la formation de métastases cérébrales. Elle est dite **palliative**.

Tous les tissus peuvent être touchés à des degrés divers, mais ce sont les organes à fort taux de renouvellement cellulaire qui y sont particulièrement sensibles. La radiothérapie a pour cible l'ADN de la cellule qu'elle modifie. Lorsque celui-ci est altéré, un programme de réparation se déclenche. Mais si le nombre de modifications est trop important, un programme de suicide se met en place (apoptose). L'effet biologique des rayons dépend de la dose délivrée à un volume donné: plus une tumeur sera de grande taille, plus elle contiendra de cellules et plus la dose nécessaire pour la détruire sera élevée. La plupart des cancers présentent une intense prolifération cellulaire, d'où leur sensibilité aux rayons. Des mécanismes de réparation moins efficaces dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines font que les dégâts s'accroissent davantage au sein de la tumeur. Ceci explique que le traitement parvienne à détruire le cancer, tout en permettant aux tissus sains de se maintenir en vie.

La radiothérapie agit localement sur la région que l'on irradie ; ainsi, son action se limite à la tumeur et à la région avoisinante de la tumeur irradiée. C'est donc un traitement locorégional, à la différence de la chimiothérapie ou l'hormonothérapie qui sont des traitements agissant sur l'ensemble de l'organisme. Ils s'attaquent aux métastases à distance ainsi qu'à la tumeur locale si elle n'a pas été retirée par un acte chirurgical.

6.3.1 Les effets secondaires

Ils dépendent de la zone irradiée et de la quantité de rayons administrée. La peau traversée est toujours lésée, de manière plus ou moins prononcée, et les organes profonds connaissent en général, après une période d'irritation, un état de cicatrisation.

Ces effets sont généralement transitoires, ils régressent à l'arrêt du traitement. On retrouve le plus souvent :

- Rougeur de la peau, voire brûlures sur la partie traitée.
- Au niveau des zones comportant des cheveux ou des poils (cuir chevelu, joue, menton, aisselles, thorax, pubis) les rayons entraînent une dépilation (chute des poils) qui sera le plus souvent transitoire.
- Selon l'importance du volume et de la zone irradiée (en particulier au niveau du thorax et de l'abdomen) il peut se produire le "mal des rayons" (nausées, vomissements), lors des premières séances de rayons. Des diarrhées peuvent également survenir. Le médecin peut proposer un traitement adapté à ces éventuelles réactions.
- Les rayons entraînent des modifications de la fonction salivaire avec diminution de la production de salive (impression de sécheresse) et modification du goût lors de l'alimentation.
- Fatigue.

6.4 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie peut limiter la croissance des tumeurs dites hormonodépendantes (hormonosensibles) ou en favoriser la destruction. L'organisme humain produit naturellement des hormones qui s'ancrent sur les récepteurs que possèdent les cellules de certains organes, et qui favorisent ainsi leur croissance. On peut imaginer que la testostérone, par exemple, fait office de clé qui, engagée dans la bonne serrure (le récepteur des cellules de la prostate), permet d'«ouvrir la porte», c'est-à-dire de stimuler la croissance des cellules prostatiques. L'exemple est aussi valable pour les

cellules mammaires, dont la croissance est stimulée par les œstrogènes, fabriquées par les ovaires. On a remarqué que la multiplication de certains types de cellules malignes est dépendante des hormones. Il s'agit notamment des cancers du sein, de la prostate et de l'endomètre (muqueuse de l'utérus).

En 1896, le Dr George Beatson (pionnier de la recherche sur le cancer), a constaté une régression des tumeurs chez une femme atteinte d'un cancer du sein métastasé, suite à l'ablation des ovaires. De même, la castration peut constituer un des traitements du cancer de la prostate. Les œstrogènes produits par les ovaires peuvent ainsi influencer sur le développement des cancers du sein et de l'utérus. Les androgènes produits par les testicules sont capables de jouer un rôle dans le développement des cancers de la prostate. Le mode d'action de l'hormonothérapie consiste soit à supprimer la production naturelle d'hormones, soit à bloquer la fonction de l'hormone au niveau de son récepteur dans la cellule.

Environ 70% des cancers du sein possèdent des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone. Il y a une stimulation de ces cancers par les hormones et on peut provoquer un arrêt de la croissance tumorale avec les traitements anti-hormonaux. Environ 30% des cancers du sein n'ont pas de récepteurs hormonaux. Donc dans ces cas-là il n'y a aucun intérêt d'utiliser l'hormonothérapie.

6.5 L'immunothérapie

Utiliser les défenses naturelles de l'organisme pour tuer les cellules cancéreuses est une idée qui fait son chemin dans la communauté scientifique. Même si ce n'est pas aussi simple à mettre en œuvre, les traitements existent et sont autant de nouvelles armes pour lutter contre le cancer. Cette méthode qui consiste donc à détruire les cellules par des réactions normales de défense de l'organisme, que l'on appelle réactions immunitaires. Le gros écueil de l'immunothérapie du cancer réside dans le fait que les cellules tumorales sont peu antigéniques, c'est-à-dire ne sont pas ou mal reconnues comme étrangères. L'immunothérapie, à l'heure actuelle, n'est jamais le traitement dominant, mais peut aider à éradiquer la tumeur.

6.5.1 Les diverses méthodes

◆ L'immunothérapie locale

C'est le cas du cancer de la vessie, qui a tendance à récidiver après l'ablation chirurgicale. On stimule alors l'immunité locale par des injections locales du BCG dans la vessie. Ce vaccin augmente la multiplication des cellules NK (Natural Killer) qui ont la propriété de tuer les cellules tumorales.

◆ L'immunothérapie générale

Cette immunothérapie met en jeu des réactions puissantes de défense par le biais d'interférons, d'interleukine ou d'anticorps. L'interféron et l'interleukine 2 sont les deux variétés de cytokines les plus souvent utilisées actuellement. Elles sont aujourd'hui produites par génie génétique.

- **Les interférons**

Substance sécrétée normalement par divers types de cellules, dont les lymphocytes, en cas d'agression notamment virale. On a pu isoler le gène responsable de l'expression de l'interféron. Il est ainsi possible de l'obtenir par génie génétique, et de fabriquer l'interféron humain.

Parfois associé à une chimiothérapie, l'interféron est utilisé dans certaines tumeurs comme le mélanome, le myélome, certaines leucémies et lymphomes ou encore le cancer du rein. On pratique alors des injections sous-cutanées avec une dose adaptée à chaque patient et à chaque cancer. On constate souvent un effet secondaire de type « pseudo-grippal » avec fièvre, courbatures, fatigue.

- **L'interleukine**

C'est également une substance secrétée normalement par les lymphocytes, et qui est douée de propriétés cytotoxiques (qui détruisent les cellules étrangères à l'organisme). L'interleukine est utilisée en perfusion ou par voie sous-cutanée. Ce médicament préparé par génie génétique stimule la croissance et la prolifération de certains lymphocytes qui se transforment alors en cellules tueuses dont la principale propriété est de détruire de nombreuses cellules tumorales. On utilise ce médicament pour certaines formes d'adénocarcinome rénal et dans le mélanome. Ce médicament est administré soit en perfusion continue soit par injection sous cutanée. Ses effets indésirables peuvent être importants et la surveillance médicale est indispensable pour garantir la sécurité du patient. Les effets secondaires sont souvent sévères : fièvre, troubles digestifs et surtout syndrome d'hyperperméabilité capillaire, avec fuite du liquide en dehors des vaisseaux et capillaires, d'où œdèmes, épanchement pleuraux. On lui associe donc souvent des médicaments contre la fièvre, les nausées ou encore les douleurs d'estomac.

Interleukine et Interféron peuvent être associés.

- **Les anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux constituent une alternative thérapeutique ou peuvent compléter un traitement de chimiothérapie pour certains types de tumeurs. Il existe 2 types d'anticorps monoclonaux qui peuvent être soit non conjugués, soit conjugués à une drogue ou une molécule radioactive et servent ainsi de vecteur pour apporter aux cellules tumorales un agent cytotoxique.

Un anticorps ou immunoglobuline est une protéine spécialisée qui reconnaît un antigène (protéine), située à la surface d'une cellule comme une épine sur un hérisson. L'anticorps est capable de s'ancrer sur l'antigène, selon le principe de la clé et de la serrure. Cette «association» déclenche une série de réactions biologiques qui mènent au blocage ou à la destruction de la cellule porteuse de l'antigène. À la surface de certaines cellules cancéreuses, on observe des antigènes spécifiques. Les anticorps monoclonaux sont donc utilisés pour chercher, cibler ou se lier à ces antigènes spécifiques exprimés par les cellules cancéreuses. «**Monoclonaux**» signifie que les anticorps descendent tous d'une seule et unique cellule, donc qu'ils sont parfaitement identiques. Ce sont des substances entièrement créées par les scientifiques pour reconnaître des substances précises étrangères à l'organisme et les détruire. Ces anticorps sont spécifiques d'une protéine pour laquelle ils ont été construits.

L'Herceptin est le premier **anticorps monoclonal non conjugué** utilisé sous forme de médicament pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein. Il agit en bloquant un récepteur de facteur de croissance qui stimule la production excessive de cellules cancéreuses. Il est généralement administré si l'hormonothérapie standard et/ou la chimiothérapie standard ne sont plus aussi efficaces. De ce fait, on l'appelle un «traitement de seconde ligne». Les effets indésirables les plus fréquents sont : allergies, diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, thoraciques, articulaires, musculaires, frissons, fièvre, céphalées, fatigue.

On peut aussi utiliser des **anticorps monoclonaux conjugués**. On fixe alors aux anticorps monoclonaux des substances radioactives, ou plus rarement des toxines ou des agents chimiothérapeutiques. Ces deux dernières possibilités font encore l'objet de recherches. Les anticorps se dirigent directement vers la tumeur et libèrent les substances auxquelles ils sont liés afin de détruire les cellules cancéreuses.

Aujourd'hui, il existe des traitements avec des anticorps monoclonaux pour certains types de lymphomes, de cancers du sein et du côlon. Cette stratégie de traitement est récente, les médecins n'en connaissent pas encore toutes les modalités, et elle fait encore l'objet de recherches.

• Les vaccins

Lors d'un vaccin "normal", on injecte des molécules appelées antigènes contre lesquelles le corps doit "apprendre" à se défendre. Facile donc de vacciner contre un virus ou une bactérie : ces microbes comportent des substances inconnues des cellules, facilement reconnues comme étrangères. Mais les cellules cancéreuses ? Comment détruire de manière spécifique les cellules cancéreuses d'un patient en stimulant ses propres défenses immunitaires ? Les débuts de l'immunothérapie dans le traitement des cancers ont été difficiles, car on ne connaissait pas de substances à effet spécifique sur les cellules cancéreuses. Depuis, on a identifié, dans les cellules cancéreuses, des protéines, les antigènes, capables de déclencher une réaction de défense. Biologistes et médecins cherchent donc à les utiliser en guise de vaccins.

De nombreux vaccins sont donc en cours de tests cliniques et les espoirs sont nombreux sur cette voie de recherche.