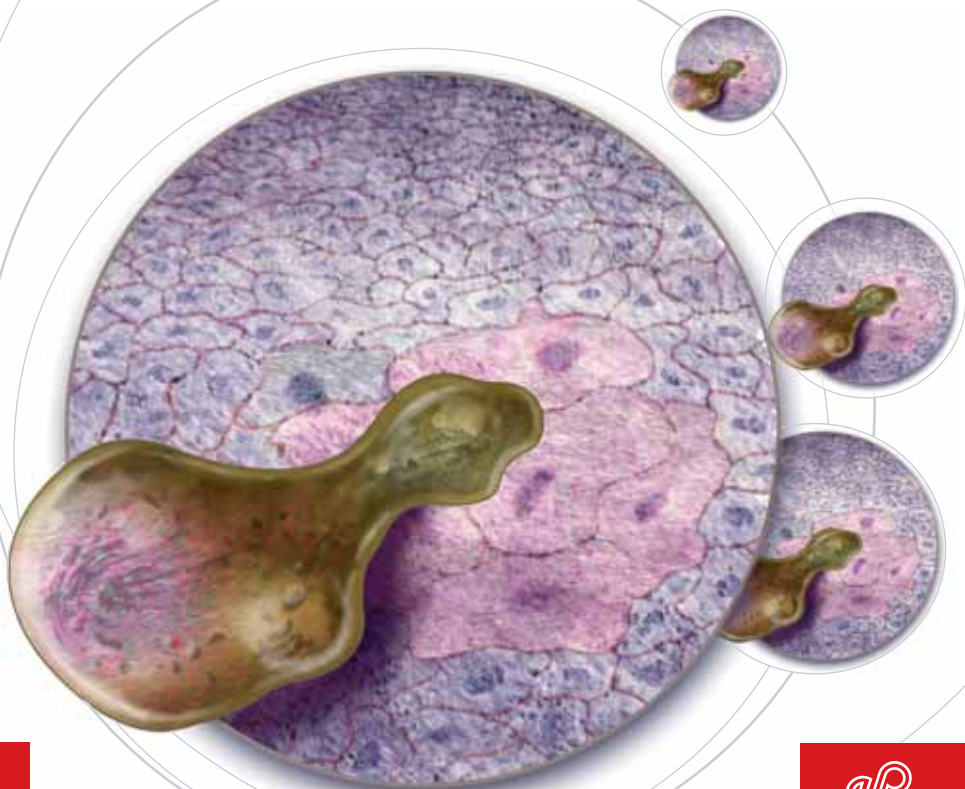




MARYSE DELEHEDDE

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 « supprimeurs » 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
<p>Épithélium (plus de 85 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - de recouvrement (= la peau) - des muqueuses - des glandes 	<p>Sont appelés Carcinome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome - Adénocarcinome - Adénocarcinome
<p>Tissus conjonctifs (moins de 5 %)</p> <p>Soit « mous »</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibreux - adipeux - musculaires strié - musculaires lisses <p>Soit osseux</p> <ul style="list-style-type: none"> - cartilagineux - osseux proprement dit 	<p>Sont appelés Sarcome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrosarcome - Liposarcome - Rhabdomyosarcome - Léiosarcome - Chondrosarcome - Ostéosarcome
<p>Autres tissus (10 %)</p> <p>Soit hématopoïétiques</p> <p>Soit nerveux</p> <p>Soit mélanogène</p> <p>Soit embryonnaire</p>	<p>Encore appelés</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.



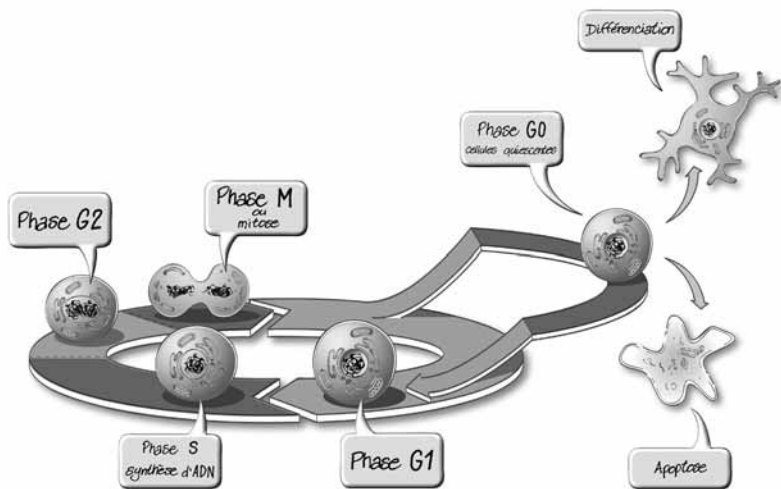
3 | Que va-t-il devenir ?
Un zygote engendre
toutes les cellules.

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 !

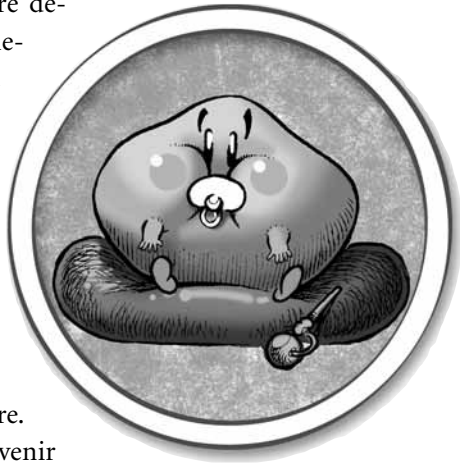


4 | Le cycle cellulaire et la prolifération.

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 réintégrer 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

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-tétradécanylphorbol-13-acetate
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
XP : Xeroderma Pigmentosum