

1.1. Le cancer

1.1.1. Vue d'ensemble

D'une manière générale, le cancer désigne une pathologie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale dans un tissu de l'organisme. Les cellules cancéreuses vont dériver d'un même clone cellulaire qui, suite à certaines mutations dans son code génétique, a acquis la faculté de se multiplier indéfiniment. Les six caractéristiques générales des cellules cancéreuses sont : une indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération cellulaire, une insensibilité aux signaux et aux mécanismes antiprolifératifs, une faculté à envahir les tissus voisins et à produire des métastases, une capacité à provoquer le phénomène d'angiogénèse et un pouvoir d'évasion au phénomène d'apoptose (**Figure 1**) [1-3]. Parmi les termes introduits précédemment, une métastase va désigner une tumeur localisée dans un site éloigné du site primaire de la tumeur cancéreuse [4, 5]. Ce phénomène se produit lorsque les cellules cancéreuses du foyer tumoral d'origine atteignent la circulation sanguine ou lymphatique et peuvent alors envahir d'autres tissus. Ainsi, lorsqu'un patient est atteint d'un cancer en phase métastatique, ses chances de rémission deviennent plus faibles et les possibilités de traitement s'amenuisent. L'angiogénèse désigne un processus biologique normal permettant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Les cellules cancéreuses ont la faculté d'utiliser l'angiogénèse afin de s'alimenter en énergie via la circulation sanguine tout en s'isolant des cellules du système immunitaire par la création de ce réseau de vaisseaux sanguins autour de la tumeur [6, 7]. Enfin, l'apoptose correspond à la mort génétiquement programmée d'une cellule en réponse à un signal induit suite à l'apparition d'un dysfonctionnement de cette cellule. Les cellules cancéreuses ont la capacité d'échapper à ce phénomène et peuvent ainsi se diviser de façon anormale sans déclencher leur apoptose [8, 9]. Basé sur les études effectuées au cours des dernières années, deux nouvelles caractéristiques des cellules cancéreuses viennent s'ajouter à cette liste : l'aptitude à reprogrammer le métabolisme énergétique et la capacité à échapper au système immunitaire [10, 11]. Lorsque les cellules présentent toutes ces caractéristiques, elles disposent alors des conditions optimales pour le développement d'un "microenvironnement tumoral" aboutissant à la formation d'une tumeur maligne. Notons à ce propos qu'on va souvent distinguer une tumeur bénigne d'une tumeur maligne par rapport aux caractéristiques des cellules cancéreuses citées ci-haut. En effet, une tumeur bénigne est une croissance cellulaire anormale d'un tissu qui est généralement sans gravité et qui ne provoque pas de métastases à l'inverse de la tumeur maligne, qui est ainsi souvent désignée par l'appellation cancer [2, 10].

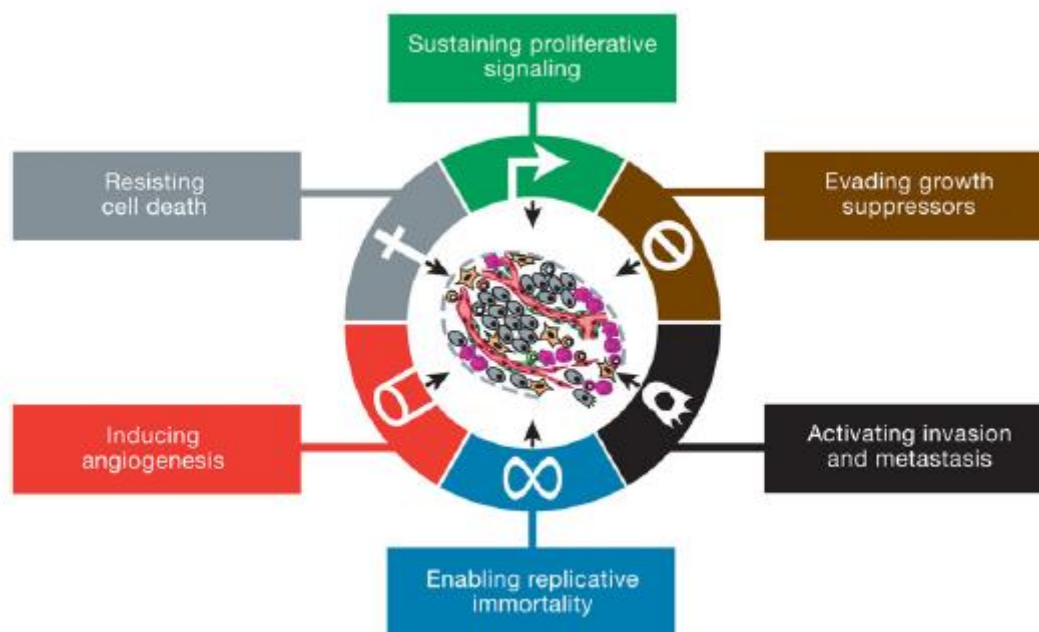


Figure 1. Altérations cellulaires caractéristiques des cellules cancéreuses. Figure tirée et adaptée de « The hallmarks of cancer : the next generation » (Les caractéristiques du cancer : la prochaine génération) de Hanahan et Weinberg [10].

Du fait de l'infinité de mutations génétiques possibles et de la diversité des causes pouvant aboutir au développement du cancer, mais aussi au vu de la variabilité des profils biologiques des cellules cancéreuses associée à leur localisation, il existe par conséquent une multitude de types de cancer et aucun traitement ne peut donc être applicable au cancer en général [2, 11, 12]. On dénombre en effet plus de 100 types de cancers qui vont être classés selon le type cellulaire des cellules qui sont à l'origine de la tumeur primaire. On va ainsi utiliser le terme de carcinome pour désigner les cancers dérivés des cellules épithéliales; les carcinomes regroupent un grand nombre de cancers communs et la majorité des cancers du sein, de la prostate, du côlon, du poumon et du pancréas [1, 2, 13, 14]. Les sarcomes désignent les cancers localisés dans le tissu conjonctif (tissu osseux, cartilage, tissu adipeux et nerfs) et provenant à l'origine d'une transformation des cellules mésenchymateuses situées en dehors de la moelle osseuse [15, 16]. Les tumeurs des cellules germinales (GCT en anglais pour "germ cell tumor") sont les cancers provenant des cellules germinales et regroupent notamment les cancers des testicules et de l'ovaire [17]. Les blastomes désignent un type de cancer particulier, plus commun chez l'enfant, causé par des transformations génétiques de "cellules précurseurs", connues sous le nom de blastes [18]. Par ailleurs, les lymphomes et les leucémies distinguent deux types particuliers de cancers dérivés de cellules souches hématopoïétiques qui, en sortant de la moelle osseuse, vont se développer dans les ganglions

lymphatiques dans le cas des lymphomes ou dans le sang dans le cas des leucémies [19-21]. On distingue deux types de lymphomes: le lymphome de Hodgkin qui est caractérisé par la présence de grosses cellules atypiques au niveau des ganglions, soit les cellules de Reed-Sternberg, et les lymphomes non hodgkiniens. On distingue quatre types de leucémies en fonction de leur rapidité d'évolution et de la lignée cellulaire à partir de laquelle elles proviennent : la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) qui est la plus courante chez l'enfant, la leucémie aigüe myéloblastique (LAM), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Il existe aussi différents cas particuliers de cancer tels que le myélome multiple des os, ou maladie de Kahler, qui est également un cancer du sang mais dont les cellules mutées vont être les lymphocytes B, ou plasmocytes, dont la fonction est d'assurer la production d'anticorps pour combattre les infections et pathologies [22]. Le cancer du cerveau constitue également un cas distinct et regroupe lui-même une large variété de sous-catégories selon le type de cellules du système nerveux touché et de la localisation de la tumeur [23]. D'autre part, on parle souvent de cancers hormono-dépendants pour désigner les cancers dont l'évolution est significativement influencée par la réponse biologique à des signaux hormonaux [24, 25]. C'est le cas de la majorité des cancers du sein, de la prostate, de l'utérus, des ovaires et des testicules, mais les hormones peuvent également jouer un rôle majeur dans le développement de certains cancers du pancréas, du sang ou encore du cerveau. Notons que les cancers les plus communs chez l'homme sont les cancers du poumon et de la prostate alors que les femmes sont plus communément touchées par les cancers du sein et du côlon.

Au vu des caractéristiques du cancer énoncées précédemment, il est intuitif que les symptômes du cancer vont être associés à sa localisation, c'est le cas par exemple de difficultés respiratoires dans le cas d'un cancer du poumon [26, 27]. Le cancer est par ailleurs indétectable au début car les symptômes vont se manifester après que la tumeur ait atteint une certaine taille et un certain degré de virulence. De plus, les symptômes du cancer peuvent aisément être confondus avec certains symptômes associés à d'autres pathologies. Compte tenu de ces différents éléments, le diagnostic du cancer est particulièrement complexe et ne peut être certifié que par le prélèvement et l'examen d'un échantillon de la tumeur, ce qui n'est pas toujours évident suivant la localisation de cette dernière. Les examens médicaux associés au diagnostic du cancer sont des analyses sanguines, des radiographies, des analyses par tomodensitométrie ou encore l'endoscopie [28].

1.1.2. Causes

Afin d'acquérir les caractéristiques des cellules cancéreuses citées précédemment, certaines mutations doivent intervenir au niveau de deux catégories de gènes : les oncogènes qui sont impliqués dans la croissance cellulaire et la reproduction, et les gènes suppresseurs de tumeurs qui vont permettre d'inhiber la division et la survie des cellules dysfonctionnelles [29, 30]. Les cellules cancéreuses vont ainsi présenter des mutations génétiques aboutissant à une surexpression des oncogènes et un dysfonctionnement ou un blocage de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Dans la majorité des cas de cancer, ces mutations génétiques sont le résultat de facteurs environnementaux tandis qu'une faible portion est due à des caractères héréditaires [31]. La localisation des zones corporelles exposées à des facteurs environnementaux mutagènes et/ou le type de gènes mutés acquis de façon héréditaire vont ainsi être associés au type de cancer développé.

Parmi les principaux facteurs environnementaux associés au développement des cancers, on retrouve plusieurs produits chimiques dits carcinogènes dont l'exposition est notamment associée avec la pollution environnementale [32]. Le mode de vie incluant l'alimentation, l'activité physique, certains facteurs économiques, le comportement ou encore le stress constitue un paramètre fondamental vis-à-vis du risque de développer un cancer [33, 34]. Les infections et les irradiations sont également des facteurs environnementaux à risque [35, 36]. La fumée de tabac contient de nombreuses substances carcinogènes, notamment des nitrosamines et des hydrocarbures aromatiques polycycliques, et constitue l'une des principales causes mondiales du développement des cancers [37]. Elle est la cause de la majorité des cas de cancer du poumon, un des cancers les plus mortels, mais est également impliquée dans le développement des cancers du larynx, de l'œsophage, de l'estomac, de la vessie, des reins, du pancréas ou encore du cerveau. Le régime alimentaire, l'exercice physique et l'obésité constituent également des paramètres majeurs associés au développement et à la mortalité de plusieurs cancers tels que le cancer de l'estomac ou le cancer du côlon [38]. Plusieurs agents infectieux (virus, bactéries et parasites) sont également connus pour jouer un rôle dans le développement de certains cancers. Les virus sont les principaux responsables d'infections causant le cancer et sont ainsi appelés oncovirus parmi lesquels on retrouve le virus du papillome humain (cancer du col de l'utérus), les virus de l'hépatite B et C (carcinome hépatocellulaire), le virus d'Epstein-Barr (lymphomes), ou encore certains virus de l'herpès [35]. Par ailleurs, *Helicobacter pylori*, une bactérie responsable de gastrites chroniques et d'ulcères d'estomac, peut provoquer la formation d'un carcinome

gastrique. L'exposition aux rayonnements ionisants (particules alpha et bêta, rayons X et gamma) et aux rayonnements ultraviolets non ionisants sont également une des principales causes du cancer, notamment le mélanome de la peau [36, 39]. Par ailleurs, certaines substances vont être reconnues comme des facteurs à risque par leur activité physique plutôt que par leur action chimique, c'est le cas par exemple de l'amiante. Cette dernière est constituée de minéraux de nature fibreuse qui sont responsables entre autres du cancer de la plèvre (mésothéliome) via l'insertion de particules fractionnées au niveau de la plèvre [40]. Les traumatismes physiques ont rarement été reconnus comme cause de cancers, néanmoins, des fractures à répétition sont favorables au développement d'un cancer des os en raison du risque plus élevé de l'apparition de mutations lors des processus de réparation.

D'autre part, certaines maladies auto-immunes, à caractère héréditaire ou non, vont induire la formation d'un cancer suite à l'inflammation excessive de certains tissus causée par la maladie. C'est le cas par exemple de la maladie de Crohn qui peut provoquer des cancers gastro-intestinaux en raison de l'inflammation chronique et excessive des tissus du système digestif provoquée par cette pathologie [41]. Par ailleurs, certains cancers sont hormono-dépendants, ce qui signifie que leur apparition et leur croissance vont être directement affectées par certaines hormones [24, 25]. Par exemple, le risque de développer un cancer du sein ainsi que sa rapidité de prolifération vont être plus grands chez les femmes dont les taux d'estrogènes et de progestérone sont plus élevés alors qu'un taux trop élevé de testostérone et de dihydrotestostérone augmentent le risque et la virulence du cancer de la prostate. Certaines hormones non stéroïdiennes telles que les IGFs ("insulin-like growth factors"), des hormones peptidiques jouant un rôle majeur dans la prolifération cellulaire, sont également la cause du développement de certains cancers [42]. Les taux d'hormones peuvent être affectés par des facteurs environnementaux mais sont également le résultat d'attributs héréditaires. C'est également le cas du microbiote intestinal dont la population est définie par la génétique, le régime alimentaire et le mode de vie d'un individu. Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques, tels que l'humeur, le stress, l'inflammation, l'immunité, et va donc être associé au risque de développer un cancer gastro-intestinal si les populations bactériennes de ce microbiote sont déséquilibrées et pro-inflammatoires [43]. Enfin, parmi les causes héréditaires du cancer, les gènes BCRA-1 et BCRA-2 ou encore le gène codant pour la protéine p53 sont reconnus comme des gènes à risque de développer un cancer du sein, de la prostate ou encore du pancréas lorsqu'ils sont mutés [44].

1.1.3. Traitements

Les options de traitement du cancer sont nombreuses mais vont être plus ou moins limitées selon le type de cancer ciblé. En effet, comme évoqué précédemment, il existe une large variété de cancers selon le tissu touché et les caractéristiques acquises des cellules cancéreuses, et chaque cancer va ainsi nécessiter un traitement spécifique. Parmi les principaux traitements du cancer, on retrouve la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie [45-50]. La multithérapie, soit la combinaison d'un ou plusieurs traitements, est également une approche thérapeutique utilisée pour le traitement de certains cancers. Des soins palliatifs sont par ailleurs souvent apportés en amont du traitement afin d'aider à améliorer la qualité de vie du patient.

La chirurgie, qui vise à retirer physiquement la tumeur, va être envisagée selon la localisation, la nature et l'avancée du cancer. Si elle est possible, l'intervention chirurgicale est utilisée en première ligne de traitement car elle aboutit souvent à une élimination de la maladie [45]. Néanmoins, la localisation du cancer constitue un paramètre fondamental car certaines zones telles que le cerveau ou la moelle osseuse nécessitent une intervention trop délicate. La nature du cancer est aussi déterminante car on ne peut pas envisager la chirurgie dans le cas d'une leucémie par exemple. Finalement, l'avancée de la maladie est également un facteur primordial car un traitement chirurgical serait vain si le cancer est en phase métastatique.

La radiothérapie consiste à employer des rayonnements ionisants afin d'endommager l'ADN des cellules cancéreuses en concentrant plusieurs rayons, des rayons X dans la plupart des cas, provenant de multiples angles, sur la tumeur [46]. Les sources de rayonnement peuvent être externes ou internes, on parle alors de brachythérapie dans laquelle une source radioactive est placée à l'intérieur ou au voisinage de la tumeur [51]. La radiothérapie est souvent utilisée en complément d'une chirurgie ou d'une chimiothérapie et son utilisation va dépendre de la radiosensibilité du cancer. Les cancers tels que les leucémies, les lymphomes et les tumeurs des cellules germinales sont généralement radiosensibles; les cancers des cellules épithéliales ont une radiosensibilité modérée et les mélanomes sont généralement radiorésistants [52]. La radiothérapie avec des rayons X à faible énergie est parfois utilisée pour traiter des cancers de la peau alors que des rayons X à haute énergie sont employés pour cibler les tumeurs à l'intérieur du corps. Il faut également noter que la radiothérapie comporte plusieurs effets indésirables, ainsi qu'un risque de développer un cancer suite à l'exposition aux rayons ionisants pouvant engendrer des mutations dans l'ADN.

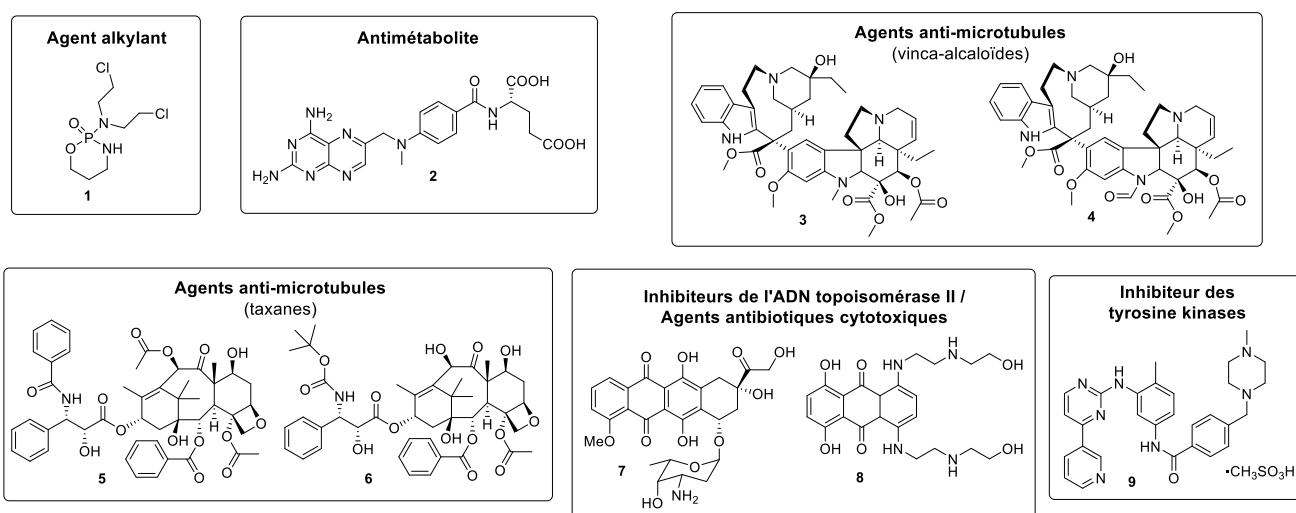


Figure 2. Structures chimiques de certains agents anticancéreux utilisés pour le traitement de différents cancers. Les différentes classes associées au mécanisme d'action de ces agents anticancéreux sont également représentées.

La chimiothérapie constitue la branche la plus large parmi les traitements du cancer car elle regroupe un large éventail de molécules avec des cibles et des effets biologiques très variés. Les principales catégories d'agents chimiothérapeutiques sont les agents alkylants, les antimétabolites, les inhibiteurs des ADN topoisomérases, les agents anti-microtubules et les antibiotiques cytotoxiques parmi lesquels on retrouve notamment les anthracyclines (**Figure 2**) [53-57]. Les agents alkylants désignent les agents chimiothérapeutiques, dérivés à l'origine du gaz moutarde utilisé pendant la Première Guerre Mondiale, qui ont la capacité de former des liens covalents avec différentes cibles biologiques, notamment des protéines, l'ARN ou l'ADN. Le cyclophosphamide (composé **1**) est un immunosuppresseur appartenant à cette classe et est utilisé entre autres pour le traitement des lymphomes et des leucémies [58]. Les antimétabolites ont la particularité d'empêcher la synthèse de l'ADN et de l'ARN et sont d'ailleurs souvent des dérivés des nucléotides. Le méthotrexate (**2**) est un antimétabolite de type antifolate, c'est-à-dire qu'il inhibe l'activité de l'acide folique qui est essentielle à la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN [59]. Il est par ailleurs utilisé pour le traitement du lymphome, de la leucémie, du cancer du sein, du cancer du poumon et de l'ostéosarcome. Les inhibiteurs des ADN topoisomérases vont perturber la synthèse de l'ADN par blocage de l'activité des ADN topoisomérases de types I et II, des enzymes essentielles à l'organisation de la structure de l'ADN par le contrôle de la coupure, du ralliement et de l'enroulement des brins de la double hélice de l'ADN. La doxorubicine est un inhibiteur de l'ADN topoisomérase de type II utilisé notamment pour traiter le cancer du sein, de la vessie ou encore le sarcome de

Kaposi [60]. Les agents anti-microtubules sont des dérivés des plantes qui vont bloquer l'activité biologique des microtubules, soit l' α -tubuline et la β -tubuline, des constituants essentiels du cytosquelette à l'instar des microfilaments d'actine et des filaments intermédiaires. Il existe deux principales sous-catégories dans cette classe d'agents anticancéreux : les vinca-alcaloïdes et les taxanes. La vinblastine (3) et la vincristine (4), deux vinca-alcaloïdes extraits de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), sont utilisés pour le traitement des lymphomes, des cancers du sein, de la vessie, des reins, de l'ovaire, du testicule, du sang ou encore des sarcomes de Kaposi et d'Ewing [61]. Les taxanes sont une classe de diterpènes comprenant notamment le paclitaxel (5), utilisé dans des cas de cancers du poumon, du sein et de l'ovaire; et le docétaxel (6), employé pour le traitement des cancers de la prostate et du poumon [62]. Les anthracyclines font partie des antibiotiques présentant une activité cytotoxique par leur faculté à s'insérer entre deux brins d'ADN. La doxorubicine (7) et la mitoxantrone (8), deux inhibiteurs de l'ADN topoisomérase de type II, appartiennent également à la famille des anthracyclines [63].

La chimiothérapie s'est avérée efficace dans plusieurs cas de cancers, notamment en combinaison avec la chirurgie. Cependant, elle s'accompagne souvent de nombreux effets indésirables tels que des nausées et vomissements, une perte des cheveux, des problèmes de fertilité, des anémies ou encore des désordres du système immunitaire [64]. Il est donc préférable de choisir un traitement ciblé si possible afin d'éviter les effets indésirables liés à la faible sélectivité de plusieurs agents chimiothérapeutiques pour les cellules cancéreuses vis-à-vis des cellules saines. Des soins palliatifs accompagnent souvent la chimiothérapie afin d'aider le patient à supporter les effets indésirables du traitement.

L'hormonothérapie constitue une classe particulière utilisée pour le traitement des cancers hormono-dépendants tels que le cancer du sein et de la prostate [24, 25]. La stratégie va être d'intervenir au niveau du système endocrinien afin de réguler le taux d'hormones jouant un rôle primordial dans la virulence et la progression de certains cancers. L'hormonothérapie va ainsi inclure l'administration exogène d'hormones, notamment d'hormones stéroïdiennes, ou de composés qui vont intervenir au niveau de la biosynthèse des hormones ciblées ou au niveau de leurs récepteurs. Les différents composés appartenant à cette classe thérapeutique sont décrits en détails dans la section **1.2.3**.

La thérapie ciblée est une catégorie particulière de chimiothérapie dont les agents thérapeutiques vont cibler spécifiquement un récepteur ou une cible biologique propre à la

tumeur, et présenteront ainsi moins d'effets secondaires qu'une chimiothérapie classique [49]. Les deux catégories principales de thérapie ciblée sont les inhibiteurs enzymatiques et les anticorps monoclonaux. La plupart des inhibiteurs enzymatiques sont des inhibiteurs des tyrosines kinases parmi lesquels on retrouve l'imatinib (9) utilisé pour le traitement des leucémies avec une mutation caractéristique au niveau du chromosome 22, qui est alors qualifié de chromosome de Philadelphie [65]. Les anticorps monoclonaux constituent une forme d'immunothérapie dont l'objectif est de stimuler ou d'inhiber le système immunitaire selon l'effet désiré pour le traitement de la maladie ciblée. On retrouve notamment le rituximab, un anticorps monoclonal de la molécule CD-20, fortement exprimée à la surface des lymphocytes B dans des cas de lymphomes à cellules B et de LLC [66].

L'immunothérapie consiste à "immunoactiver" ou "immunosupprimer" un patient selon l'effet souhaité, les agents thérapeutiques de cette classe sont ainsi qualifiés d'immunomodulateurs [67]. Par exemple, l'immunosuppression est utilisée pour le traitement de maladies auto-immunes ou avant une greffe d'organe. Dans le cadre du traitement d'un cancer, la stratégie va être de stimuler le système immunitaire du patient afin qu'il détruise la tumeur [50]. L'immunothérapie regroupe différentes approches : l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre une cible biologique spécifique des cellules cancéreuses, l'utilisation de cytokines (interférons et interleukines) afin de stimuler le système immunitaire ou encore l'immunothérapie cellulaire. Cette dernière consiste à prélever des cellules du sang afin de les activer avec des antigènes tumoraux puis de les retourner au patient sous forme de cellules dendritiques matures qui vont stimuler le système immunitaire par présentation de l'antigène aux lymphocytes T [68]. Il faut noter que l'immunothérapie cellulaire est efficace pour le traitement des cancers impliquant les cellules du système immunitaire, soient les cancers du sang et de la lymphe.