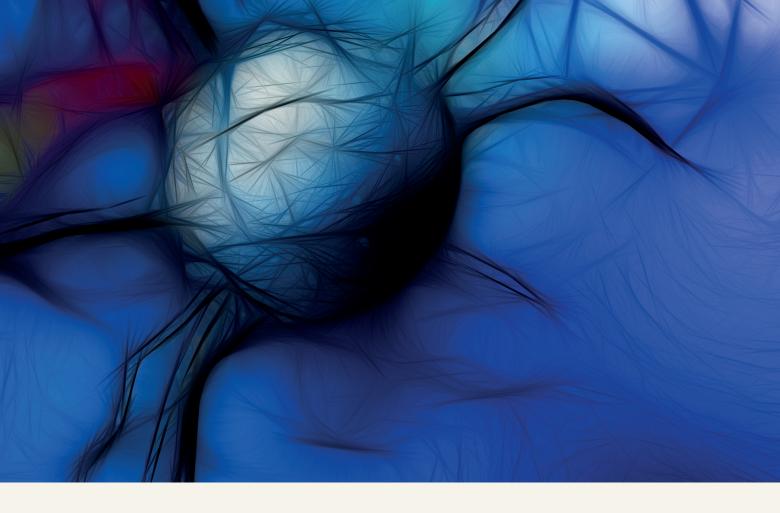


Charlotte Girondel charlotte.girondel@gmail.com Programme de doctorat en pharmacologie

LE CANCER, SOURNOIS COMME UN CRABE

Le cancer (du grec karkinos, qui signifie « crabe »), tel le crustacé, pince sans prévenir et une fois accroché, s'agrippe sans lâcher prise. De nombreux médecins chercheurs se sont acharnés à y trouver des remèdes. De la radiothérapie à la chimiothérapie, à l'identification d'antigènes tumoraux nécessaires pour l'élaboration d'un futur vaccin, de 1895 à aujourd'hui. ces remèdes utilisés de manière consécutive ou simultanée ont tous le même but : contrer la croissance tumorale. De nos jours, les chercheurs du monde entier peuvent ainsi s'attaquer au cancer de manière plus spécifique en utilisant les différentes armes à leur disposition, dont, depuis peu, la machinerie de défense de l'organisme, le système immunitaire.



Comment se débarrasser une bonne fois pour toutes des cellules tumorales qui envahissent l'organisme? Voilà la question omniprésente dans l'esprit des oncologues du monde entier et des personnes atteintes du cancer. Pour cause : l'idée d'envahissement de l'organisme par une multitude de petites cellules tumorales semble tout droit sortir d'un mauvais rêve ou encore d'un film de science-fiction, comme le serait l'envahissement de la planète par une foule de petits crabes à pinces. Le cancer est une maladie causée par la croissance incontrôlée d'une seule cellule. Cette croissance incontrôlée résulte de mutations, ou changements, dans l'ADN, qui modifient le fonctionnement des gènes et entraînent une prolifération cellulaire illimitée 1. La division cellulaire qui permet à l'organisme vivant de grandir, de s'adapter, de se réparer, permet de la même façon au cancer de grandir, de s'adapter, de prospérer, autrement dit de vivre aux dépens de l'organisme vivant. La solution pour combattre le cancer est donc de trouver des moyens de prévenir ces mutations dans les cellules susceptibles d'en subir, ou d'éliminer les cellules accueillant ces mutations sans compromettre la survie et la prolifération des cellules qui ne sont pas affectées par la maladie.

La chasse aux crabes au cours des siècles

Dans les années 1890, grâce notamment aux travaux du chirurgien américain William Halsted, si la tumeur est confinée à un organe permettant son extraction par chirurgie, le cancer a une chance d'être guéri. Cependant, comme les pinces d'un crabe qui présentent l'étrange propriété de repousser même une fois

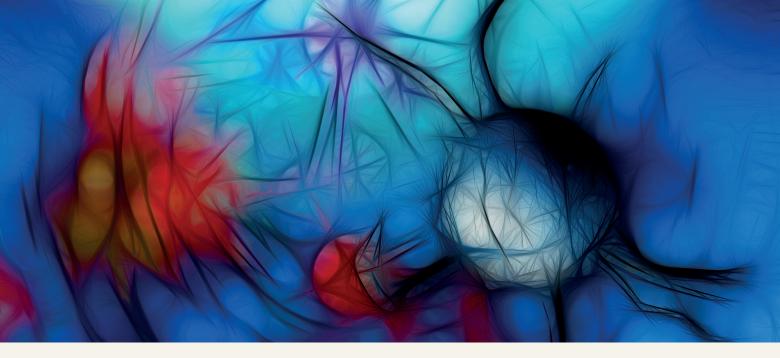
coupées, les cellules cancéreuses non extraites peuvent se multiplier à nouveau². Par exemple, les premières masses tumorales dans le sein sont traitées par des chirurgies peu ou pas invasives. La masse est extraite en suivant les contours de la tumeur, ce qui laisse quelques cellules cancéreuses, qui finissent généralement par reprendre le contrôle du territoire avoisinant³. Les chirurgiens décident alors d'aller « gratter » et d'extraire les ganglions proches et jusqu'à parfois quelques côtes, muscles et nerfs de l'épaule. Certaines femmes perdent ainsi la mobilité de leur bras⁴ du côté de la tumeur. De manière surprenante, même dans ces cas extrêmes, de coriaces cellules tumorales arrivent à reprendre le dessus et à proliférer, car les cellules cancéreuses sont capables de migrer d'un site initial

à des organes bien plus éloignés⁵. La progression de la cellule tumorale, comme celle du crabe. est bizarre : il marche de travers, il avance, il recule...

Ainsi, au fil du temps, ces chirurgies ont permis de découvrir les notions encore inconnues de grades de la maladie et de **métastases*.** Les petits crabes sont faciles à trouver et à attraper, mais les plus grands et plus évolués se

* MÉTASTASE

Localisation secondaire d'une affection pathologique, principalement les cancers, où la maladie initiale s'est développée à distance du site d'abord atteint et a permis à des cellules touchées de se propager à une autre partie du corps par la circulation sanguine ou lymphatique.



cachent dans le sable, hors d'atteinte et de danger. Après la découverte fortuite des rayons X par l'Allemand Wilhem Röntgen en 1895, les cellules qui prolifèrent le plus rapidement dans l'organisme peuvent être ciblées et ainsi tuées sans que le recours au scalpel soit nécessaire. La radiothérapie est inventée⁶. Des doses élevées de rayons X sont envoyées à grande vitesse à travers un tube jusqu'au site affecté, où elles attaquent de manière spécifique les cellules tumorales⁷. Grâce à une précision toujours plus grande, la coquille extérieure de la tumeur, telle la carapace du crustacé, est pénétrée en profondeur pour que soient tuées les cellules cancéreuses. La tentative de cure contre le cancer comporte à l'époque seulement deux méthodes, l'enlèvement et la destruction du tissu malade.

Encore une fois, une difficulté demeure, celle de trouver un poison sélectif, un couteau assez tranchant pour tuer le cancer, mais assez précis pour épargner le patient.

La complexité de ce monstre marin pousse le D^r Sidney Farber, considéré comme le père de la chimiothérapie, à chercher une solution thérapeutique plus efficace que l'action locale des rayons X, notamment pour lutter contre les métastases. Extraire une tumeur par chirurgie ou par radiothérapie dépend de son accessibilité et nécessite d'en connaître assez précisément sa localisation. Dans les années 1950, Farber découvre un agent chimique anticancéreux puissant : une molécule mimant l'action

de l'acide folique, composé crucial pour la construction de l'ADN et donc vital pour la division cellulaire et la croissance de la tumeur. Cette molécule, en imitant la molécule naturelle, bloque son action, comme une fausse clé bloquant la serrure. La chimiothérapie anticancéreuse est née. Les cellules tumorales se divisant de manière aberrante peuvent donc être arrêtées dans leur élan et éliminées. Le cancer, aussi agressif soit-il, peut enfin être traité avec un médicament, un produit chimique⁸. Encore une fois, une difficulté demeure, celle de trouver un poison sélectif, un couteau assez tranchant pour tuer le cancer, mais assez précis pour épargner le patient.

S'ouvre donc une longue ère de chimiothérapie dans le traitement du cancer. Une pluie de couteaux tranchants s'abat sur la bête, mais en endommageant du même coup son environnement, le corps humain dans son entièreté. La découverte des premières molécules dans les années 1950 provient d'observations fortuites, de découvertes accidentelles de poisons capables d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. Cependant, pour concevoir un médicament plus spécifique et donc idéal contre le cancer, le raisonnement doit être fait à l'envers : les chercheurs doivent s'arrêter, reculer, identifier une cible moléculaire spécifique dans la cellule cancéreuse et repartir, accélérer, produire un agent chimique qui attaque cette cible. La compréhension des fondements de la progression tumorale permet de nos jours de cibler plus spécifiquement les gènes qui stimulent la division cellulaire et la prolifération des cellules cancéreuses ainsi que les gènes impliqués dans sa régulation. De nouvelles molécules font leur apparition: imatinib, sorafénib, dasatinib. Le couteau s'aiguise, gagne en agilité.

Aux armes!

La caractéristique la plus sournoise de la cellule tumorale, comme de la créature des fonds marins, reste qu'elle se fond à merveille dans son environnement naturel. Tel le crabe, elle se faufile, se camoufle. La cellule cancéreuse est si proche de la cellule normale qu'elle s'intègre parfaitement dans

UNE NOUVELLE ARMÉE, POTENTIELLEMENT CAPABLE DE DÉTRUIRE LES CELLULES CANCÉREUSES, RÉSIDE POURTANT DANS CHAQUE CORPS HUMAIN: SON SYSTÈME DE DÉFENSE, SOIT LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.

l'environnement de l'organisme vivant, l'envahit sans être menacée. Au début du xxe siècle et bien avant les premières chimiothérapies anticancéreuses, le Dr William B. Coley, chirurgien et chercheur américain, décide de son côté de s'attaquer à cette créature par une approche tout à fait innovante. Plutôt que d'utiliser un agent chimique pour attaquer

* IMMUNOTHÉRAPIE
Traitement consistant
à renforcer, à diminuer
ou à modifier l'état
immunitaire de l'organisme
(par exemple avec un
vaccin ou un médicament
immunodépresseur).

la cellule en division, il utilise un agent infectieux, une toxine de bactérie, pour stimuler les défenses immunitaires propres du patient afin qu'elles s'attaquent aux cellules infectées et les détruisent⁹.

L'immunothérapie* est née, ingénieuse, prometteuse, mais mal recue par la communauté

scientifique de l'époque. En effet, utiliser un agent infectieux comme médicament semble au premier abord contre-intuitif. Cependant, alors que la communauté médicale se retrouve à court de nouvelles thérapies prometteuses, elle refait surface dans les années 2000.

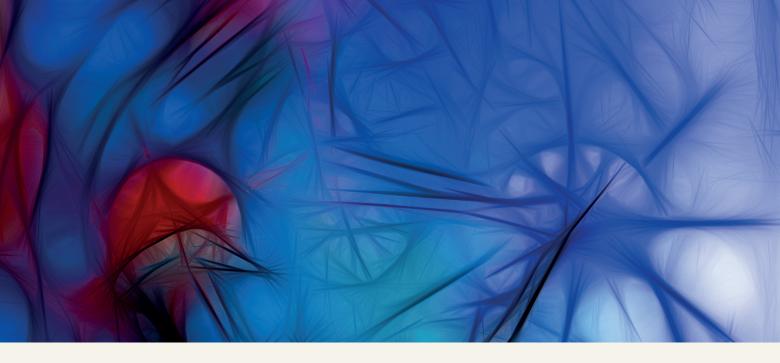
Le cancer n'est pas uniquement une maladie des gènes, mais une maladie de l'organisme, de l'environnement de la tumeur et du système immunitaire. Le crabe se camoufle, les cellules cancéreuses ont la capacité de s'évader, de déjouer le système immunitaire. Une nouvelle armée, potentiellement capable de détruire les cellules cancéreuses, réside pourtant dans chaque corps humain : son système de défense, soit les cellules du système immunitaire. Les stratégies actuelles pour utiliser cette armée de cellules contre la créature consistent à l'éduquer ou à l'activer. « Si le système immunitaire ne reconnaît pas la tumeur comme étrangère à l'organisme, il va falloir [...] lui apprendre à la reconnaître comme dangereuse. Si la réponse est là, il s'agira alors de la stimuler, pour lui donner une dimension qui soit à la hauteur de son adversaire 10 », déclare le Dr Vassili Soumelis, médecin et immunologiste de l'Institut Curie, en France.

Dans le corps humain, chaque cellule de l'organisme est soumise à une surveillance quasi militaire par les cellules du système immunitaire. Les caractéristiques spécifiques de chaque cellule, ou antigènes (de toutes petites protéines), sont générées par la cellule à partir de son propre ADN, puis présentées à sa surface et analysées par le système immunitaire. Or, dans le cas d'un cancer, celui-ci reconnaît les antigènes comme du soi, non dangereux. Le secret pour combattre la cellule cancéreuse serait donc de manipuler le système immunitaire, afin de l'amener à reconnaître la cellule cancéreuse grâce à l'identification de ses antigènes spécifiques, de sorte que le système immunitaire les reconnaisse comme étrangers, du non-soi. et que la cellule soit éliminée. Pour cela, les profondeurs de la cellule tumorale doivent être sondées. De même, la réussite passe par la comparaison méticuleuse des différences dans l'ADN des cellules normales et des cellules cancéreuses afin que soit identifiées les caractéristiques propres de ces dernières, les **antigènes tumoraux*** spécifiques ¹¹. Une fois ces antigènes tumoraux connus, ils seront présentés par les cellules au système immunitaire pour l'éduquer et faire en sorte qu'il les reconnaisse

comme du non-soi et élimine la cellule en question.

Le Dr Bruce Chabner, oncologiste américain, expliquait déjà dans les années 1990 : « La thérapie parfaite n'a pas encore été développée. La plupart d'entre nous pensent qu'elle n'impliquera pas une thérapie cytotoxique*, c'est pour cela que nous encourageons des types de recherches de base dirigées vers une compréhension plus

- * ANTIGÈNES TUMORAUX Molécule spécifiquement présente à la surface des cellules tumorales, absente ou peu abondante sur les cellules normales environnantes.
- * CYTOTOXICITÉ
 Propriété d'un agent
 chimique ou biologique à
 être toxique pour les cellules,
 éventuellement jusqu'à les
 détruire.



fondamentale de la biologie des tumeurs ¹² » (notre traduction). En effet, la thérapie parfaite n'impliquera semblablement pas qu'une thérapie cytotoxique; une multitude d'approches simultanées visant la diversité des caractéristiques agiles

RÉFÉRENCES

- O'Connor, C. M. et Adams, J. U. (2010). Essentials of Cell Biology. Cambridge, Mass.: NPG Education.
- ² Selin, N. I. (2003). Regeneration of limbs in males of the tanner crabs *Chionoecetes* bairdi and *Ch. Opilio. Russian Journal of* Marine Biology, 29, 171-174.
- ³ Halsted, W. S. (1898). A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: And a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the John Hopkins Hospital. *Annals of Surgery, 28*, 557-576.
- ⁴ Moore, C. H. (1867). On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *Medico-Chirurgical Transactions*, 50, 245-277.
- ⁵ Ahmad, A. (2017). *Introduction to Cancer Metastasis*. Amsterdam, Pays-Bas:
 Elsevier.

- ⁶ Grubbe, E. H. (1933). Priority in therapeutic use of X-Rays. *Radiology, 21*, 156-162.
- ⁷ Bernier, J. (2004). Radiation oncology: A century of achievements. *Nature*, *4*, 737-747.
- ⁸ Craig, J. (1996). Sidney Farber (1903-1973). *Journal of Pediatrics*, *28*, 160-162.
- ⁹ Coley, W. B. (1893). The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of Erysipelas, with a report of ten original cases. *The American Journal of Medical Sciences*, 105, 487-511.
- ¹⁰ Dr Vassili Soumelis, cité dans Drault, C. (2014). L'immunothérapie, une nouvelle arme contre le cancer. Le Journal de l'Institut Curie, 98, 12.
- ¹¹ Coulie, P. G. (2014). Tumour antigens recognized by T lymphocytes: At the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 14, 135-146.

Mukherjee, S. (2010). The emperor of all maladies: A biography of cancer.
 Series III, CORRESPONDENCE, 1973-1992 (#8.2-11.10, 30.19-50.7), contains professional correspondence primarily with Rose Kushner in her role as founder and Executive Director of the Breast Cancer Advisory Center.

GRÂCE À NOS PARTENAIRES, ENRICHISSEZ VOTRE EXPÉRIENCE AUX CYCLES SUPÉRIEURS!



PRÉSENTEZ VOS RÉSULTATS LORS DU MOIS DE LA RECHERCHE ÉTUDIANTE ET COUREZ LA CHANCE DE **REMPORTER UNE BOURSE DÉCERNÉE PAR LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES ET POSTDOCTORALES!**



ÉCRIVEZ DANS LA REVUE *DIRE* ET COUREZ LA CHANCE D'ÊTRE INVITÉ À L'ÉMISSION DE VULGARISATION RADIOPHONIQUE L'ŒUF OU LA POULE!

THÈSEZ-VOUS?

OBTENEZ **100 \$ DE RABAIS LORS DE VOTRE INSCRIPTION À UNE RETRAITE THÈSEZ-VOUS ?** GRÂCE À UN CODE PROMOTIONNEL!



OBTENEZ JUSQU'À **1 200 \$ POUR L'ORGANISATION D'UN CONGRÈS OU D'UNE TABLE RONDE** LORS DU MOIS DE LA RECHERCHE ÉTUDIANTE,
GRÂCE À UNE COLLABORATION ENTRE LE **FICSUM** ET LE **FAVE**!



ÉCRIVEZ DANS LA REVUE *DIRE* ET COUREZ LA CHANCE DE VOIR **VOTRE TEXTE PUBLIÉ SUR LE SITE DE L'ASSOCIATION DESCOMMUNICATEURS SCIENTIFIQUES DU QUÉBEC ET D'OBTENIR UNE ADHÉSION D'UN AN**À L'ORGANISME!



ÉCRIVEZ DANS LA REVUE *DIRE* ET COUREZ LA CHANCE QUE **VOTRE TEXTE SOIT PUBLIÉ SUR LE SITE DE L'AGENCE SCIENCE PRESSE!**



