



**HAL**  
open science

## Aspects fondamentaux du développement tumoral

Julie Lemaire, Romain Larrue, Michael Perrais, Christelle Cauffiez, Nicolas Pottier

► **To cite this version:**

Julie Lemaire, Romain Larrue, Michael Perrais, Christelle Cauffiez, Nicolas Pottier. Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107, pp.1148 - 1160. 10.1016/j.bulcan.2020.08.004 . hal-03493799

**HAL Id: hal-03493799**

**<https://hal.science/hal-03493799>**

Submitted on 7 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Aspects fondamentaux du développement tumoral

---

## *Fundamental aspects of oncogenesis*

Julie Lemaire<sup>1</sup>, Romain Larrue<sup>2</sup>, Michael Perrais<sup>1</sup>, Christelle Cauffiez<sup>1</sup>, Nicolas Pottier<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-UMR-S 1277, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Service de Toxicologie et Génopathies, CHU Lille, F-59000 Lille, France

\* **Correspondance** : Nicolas Pottier

UMR9020-UMR-S 1277 Canther 1, place de Verdun 59 045 Lille Cedex

e-mail : [nicolas.pottier@univ-lille.fr](mailto:nicolas.pottier@univ-lille.fr)

## Résumé

Le processus de cancérogenèse est traditionnellement considéré comme un processus multiétapes ayant pour origine l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur. Néanmoins, les mécanismes qui sous-tendent la tumorigenèse ne se résument pas aux seules altérations moléculaires et nécessitent d'être appréhendés dans leur globalité en intégrant notamment l'influence de l'environnement tumoral. Cette revue à but didactique présente les grands principes fondamentaux nécessaires à une vision globale et intégrée des mécanismes cellulaires et moléculaires régissant le développement tumoral.

**Mots clés :** cancérogenèse, oncogénèse moléculaire, tumorigenèse

## Abstract

Tumorigenesis has traditionally been considered as a multi-step process involving the activation of oncogenes as well as the inactivation of tumor suppressor genes. However, the mechanisms driving cancer initiation and progression are not restricted to molecular alterations and instead should be viewed as a complex process that interfaces with the entire organism. This didactic review provides an integrated and global view of the key fundamental principles of cancer development.

**Key words:** cancerogenesis, molecular oncogenesis, tumorigenesis

## Le cancer, une maladie du génome

De manière générale, le processus de cancérogenèse fait intervenir plusieurs étapes au cours desquelles les cellules tumorales acquièrent progressivement de nouvelles propriétés biologiques telles qu'une capacité accrue à proliférer et envahir les tissus avoisinants et à se propager dans tout l'organisme, un échappement aux processus associés au vieillissement cellulaire et à l'apoptose, ou encore une capacité à induire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins [1]. Ces nouvelles caractéristiques biologiques résultent le plus souvent de l'accumulation de multiples altérations génétiques au niveau de l'ADN nucléaire et incluent principalement des amplifications, des délétions, des insertions, des mutations ponctuelles ainsi que des remaniements chromosomiques ou géniques [1–4]. Ces derniers peuvent notamment conduire à la formation de gènes chimériques codant des protéines de fusion à activité oncogénique [1–4]. Les protéines de fusion impliquent le plus souvent des facteurs de transcription ou des protéines à activité tyrosine/kinase [5]. Ainsi, des lésions moléculaires spécifiques affectant des gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire (notamment « oncogènes » ou « gènes suppresseurs de tumeurs ») ont été associées à la transformation néoplasique et/ou à la progression tumorale [1–4]. Selon les types tumoraux, le nombre et la nature des altérations moléculaires sont variables et dépendent des conditions sélectives ayant lieu au cours du développement tumoral [1–4]. On distingue ainsi les mutations dites « *driver* » jouant un rôle moteur dans le développement de la maladie des mutations dites « *passenger* » qui n'ont pas de conséquence en termes d'avantage de croissance [1–4].

En plus des altérations génétiques, d'autres anomalies telles que les modifications épigénétiques de la chromatine jouent un rôle majeur dans le développement tumoral en modulant l'activité transcriptionnelle de certains gènes [6]. En effet, la plupart des cancers se caractérisent par des

méthylations aberrantes de l'ADN au niveau de dinucléotides CpG et des modifications post-traductionnelles des extrémités amino-terminales des histones [6]. Plusieurs études ont ainsi montré par exemple que l'hyperméthylation des îlots CpG au niveau du promoteur de certains gènes suppresseurs de tumeurs tels que p53 et PTEN peut conduire à leur inactivation par défaut d'expression [7,8]. D'autres facteurs, tels que le complexe SWI/SNF, impliqué dans le remodelage de la chromatine, participent également au processus d'oncogénèse [9]. En particulier, parmi les membres de ce complexe, des mutations affectant les gènes *SMARCB1* et *SMARCA4* sont fréquemment décrites dans un nombre croissant de tumeurs [9]. Enfin, bien que la théorie des mutations somatiques soit privilégiée à l'heure actuelle pour expliquer le processus de tumorigenèse, certaines études, bien que controversées, suggèrent au contraire que la rupture de l'équilibre tissulaire serait l'événement initiateur et les altérations génétiques et épigénétiques des épiphénomènes plutôt impliqués dans la progression tumorale [10,11]. Ainsi, selon cette théorie, le cancer serait considéré comme une anomalie du développement et de la différenciation tissulaire ayant pour origine une altération au niveau des membranes cellulaires et/ou des molécules impliquées de manière directe ou indirecte dans l'adhésion et les jonctions cellulaires [10,11]. Cette théorie alternative tire notamment partie du fait que certaines tumeurs telles que l'épendymome des fosses supérieures de l'enfant se caractérise par une absence de mutations somatiques [10,11].

### Étapes de la tumorigenèse : exemple de la carcinogenèse

Les nombreux progrès dans la compréhension des tumeurs ont montré que le processus de tumorigenèse est le résultat d'un long processus constitué d'une succession d'étapes où coexistent un ensemble d'événements moléculaires nécessaires à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (**Figure 1**) [12]. Dans le cas du processus de carcinogenèse, où la tumeur a pour origine une cellule épithéliale, on distingue deux étapes majeures : l'initiation et la progression tumorale [12].

**Initiation.** La phase d'initiation tumorale est causée par une ou plusieurs altérations irréversibles de l'ADN en réponse par exemple à un agent mutagène conférant à la cellule la capacité de proliférer de manière autonome. La cellule initiée, bien que morphologiquement identique aux cellules normales, possède les altérations génotypiques nécessaires à sa transformation [12]. **Progression.** La progression tumorale, contrairement à l'étape d'initiation, est une phase relativement longue pouvant durer plusieurs années chez l'homme et caractérisée dans un premier temps par l'expansion clonale de la cellule initiée. La multiplication cellulaire étant exponentielle, un nombre limité de mitoses est suffisant pour donner naissance à un nombre considérable de cellules tumorales. Les agents influençant la progression tumorale ne sont habituellement pas mutagènes et favorisent la croissance cellulaire *via* différentes actions : effets pro-inflammatoires, induction de signaux mitotiques, effet de perturbation endocrinienne... Les déterminants de l'expansion clonale des cellules initiées sont très nombreux et incluent divers facteurs endogènes (facteurs de croissance, hormones...) ou exogènes (polluants chimiques, facteurs alimentaires...) [12]. Puis, les cellules acquièrent de manière irréversible le phénotype néoplasique se caractérisant notamment par une croissance cellulaire rapide, le développement d'un système vasculaire tumoral, une capacité à envahir les tissus environnants et à former des métastases ainsi que des modifications biochimiques, métaboliques et morphologiques [12]. Ainsi, la phase de progression est une étape marquant notamment la transformation de lésions précancéreuses en une tumeur maligne [12].

### Modèles théoriques de la croissance tumorale

Initialement, le premier modèle de tumorigenèse proposé dit stochastique était basé sur une vision Darwinienne du développement tumoral et supposait que chaque cellule néoplasique avait la capacité de former un clone tumorigène [13]. Ainsi l'initiation et la progression tumorale résulteraient, d'une part, de l'acquisition séquentielle et aléatoire de mutations à l'origine de la formation de clones tumoraux et, d'autre part, de la sélection des clones se multipliant le plus rapidement dans un environnement donné [13] (**Figure 2**). À la fin des années 1990, un nouveau modèle dit hiérarchique a été proposé [13]. Ce dernier, à la différence du modèle précédent, suppose que seule la cellule souche cancéreuse (CSC), de par sa capacité à s'auto-renouveler et à se différencier en cellules néoplasiques peu ou pas tumorigènes, aurait la possibilité d'initier et propager la tumeur [13] (**Figure 2**). Ainsi, la CSC se situerait au sommet de la pyramide du processus tumoral, d'où le terme hiérarchique [13]. Enfin, ces deux modèles ont été revisités ces dernières années pour aboutir à un troisième modèle intégrant la notion de plasticité des CSC [13] (**Figure 2**). Ici, la conception classique selon laquelle la différenciation des cellules souches vers les cellules matures serait irréversible est remise en question et les cellules néoplasiques non tumorigènes auraient de ce fait la capacité à se dédifférencier en CSC [13]. De plus, au cours de la progression tumorale, les CSC pourraient acquérir de nouvelles altérations génétiques conférant à certaines sous-populations un avantage prolifératif [13]. Ainsi, les CSC constitueraient une population cellulaire hétérogène dont la diversité génétique serait responsable de l'organisation oligoclonale de la tumeur [13].

### Rôle du micro-environnement tumoral

Le cancer ne doit pas être considéré comme une pathologie purement génétique et cellulaire, mais comme une maladie de système dont l'évolution dépend en grande partie des interactions de la tumeur avec son environnement immédiat [14]. Ce dernier, désigné sous le terme de micro-environnement ou stroma tumoral, regroupe à la fois les constituants de la matrice extra-cellulaire et certains types cellulaires qui forment, d'une part, le compartiment mésenchymateux (fibroblastes, myofibroblastes, péricytes, cellules endothéliales et adipocytaires) et, d'autre part, le compartiment immunitaire (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et mastocytes) [14]. Étant donné que le stroma normal régule négativement le processus néoplasique, le développement d'un carcinome invasif implique le remodelage de son micro-environnement, encore appelé réaction stromale ou desmoplasie, afin de le rendre permissif et propice au développement tumoral [15]. De plus, la nature du micro-environnement tumoral ainsi que l'intensité de la réaction stromale varient en fonction de l'organe dans lequel se développe la tumeur [16]. Par exemple, les tumeurs du pancréas, du sein et du côlon se caractérisent par l'intensité de leur réaction stromale [15,16]. D'un point de vue fondamental, la réaction desmoplasique se traduit, d'une part, par une augmentation de la production de MEC (Matrice Extra-Cellulaire) riche en collagène fibrillaire, et, d'autre part, par une activation de chacune des composantes cellulaires du stroma à l'origine d'une déstructuration majeure du tissu avec formation d'un système vasculaire anarchique et recrutement de cellules inflammatoires, le tout formant un micro-environnement favorable au développement tumoral [15]. Les cellules stromales activées correspondent majoritairement à des cellules fibroblastiques appelées FAC (Fibroblastes Associés au Cancer) [15,16]. Ces dernières, *via* des signaux autocrines ou paracrines, jouent un rôle clé notamment dans la réorganisation de la MEC, la croissance et la dissémination tumorales ainsi que dans les mécanismes d'échappement au système immunitaire en sécrétant notamment des facteurs pro-angiogéniques, pro-métastatiques, anti-apoptotiques ou encore immuno-modulateurs [16]. Enfin, de manière à se constituer l'environnement le plus favorable à son développement, la tumeur cancéreuse est capable d'établir

non seulement des interactions réciproques avec ses cellules environnantes, mais également avec des tissus distants. Par exemple, dans certains cancers de la prostate, le réseau intra-tumoral neuronal provient en partie de la migration de progéniteurs neuronaux [17].

### Caractéristiques communes des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses répondent à un nombre restreint de principes fondamentaux dont la liste a été établie par Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg en 2000 puis en 2011 et que nous allons brièvement décrire ci-dessous (**Figure 3**).

#### Croissance tumorale et insensibilité aux signaux antiprolifératifs

La capacité accrue des cellules tumorales à proliférer est une des principales caractéristiques retrouvée au cours de la transformation tumorale [18,19]. En effet, au cours de la cancérogenèse, le contrôle de la division cellulaire est altéré et la prolifération des cellules tumorales devient autonome et anarchique [18,19]. L'inactivation des gènes impliqués dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire joue un rôle fondamental dans ce processus [18,19]. Par exemple, il est maintenant établi que l'inactivation du gène codant la protéine p16, impliquée dans le contrôle de la transition G1-S du cycle cellulaire, est un événement fréquemment retrouvé dans les tumeurs humaines, en particulier dans le mélanome [20]. Outre l'inactivation des régulateurs négatifs du cycle cellulaire, certains gènes peuvent être à l'inverse anormalement activés, entraînant ainsi, une accélération de la prolifération cellulaire [18,19]. À ce titre, un des meilleurs exemples connus à l'heure actuelle est le rôle joué par l'activation constitutive du récepteur du facteur de croissance EGF (EGFR) dans la survenue des cancers broncho-pulmonaires [21]. En effet, l'acquisition d'une mutation activatrice au niveau du gène codant *EGFR* induit l'activation constitutive de la prolifération cellulaire et cela en l'absence de ligand [21].

#### Résistance à l'apoptose

Dans un organisme vivant, les cellules normales, outre leur capacité à proliférer, ont également la possibilité d'induire leur propre « mort » selon un processus biologique complexe dénommé mort cellulaire programmée ou apoptose [18,19]. En effet, ce mécanisme essentiel, mis en jeu dès les premiers stades de développement de l'organisme, permet le renouvellement des cellules en évitant leur accumulation [18,19]. L'apoptose est un processus complexe impliquant de nombreux acteurs moléculaires, en particulier des métalloprotéases à cystéine spécifiques, les caspases, responsables notamment de la fragmentation de l'ADN lors de la phase effectrice du processus apoptotique [22]. Parmi les différents mécanismes liés au développement tumoral, la résistance à l'apoptose est une caractéristique majeure des cellules cancéreuses [18,19]. En effet, un défaut d'apoptose participe au processus d'oncogénèse en augmentant la survie cellulaire, favorisant ainsi l'accumulation des lésions génétiques impliquées dans la transformation tumorale [18,19]. De plus, la résistance des cellules néoplasiques à l'apoptose contribue également au processus métastatique ainsi qu'à la résistance aux différents agents cytotoxiques utilisés dans la prise en charge des pathologies cancéreuses [18,19]. Sur le plan moléculaire, l'absence de réponse des cellules tumorales à un stress apoptotique résulte fréquemment du déficit d'une ou plusieurs protéines jouant un rôle clé dans l'initiation, le contrôle ou l'exécution du processus apoptotique et relève le plus souvent d'anomalies au niveau de la séquence nucléotidique des gènes codant ces protéines (mutations, réarrangements chromosomiques...), de modifications épigénétiques (méthylation de certains promoteurs...) ou post-traductionnelles [18,19]. Par exemple, de nombreuses études ont pu démontrer que des altérations de la protéine p53 ou de ses régulateurs jouaient un rôle fondamental dans la résistance des cellules cancéreuses à l'apoptose

[18,19]. En effet, p53 est un facteur de transcription jouant un rôle central dans l'initiation du processus apoptotique notamment en réponse à un stress génotoxique et des mutations délétères de p53 sont retrouvées dans plus de 50 % des tumeurs humaines [18,19].

### Potentiel réplcatif illimité

Il est désormais bien établi que les cellules somatiques normales ont un potentiel de réplication limité [18,19]. En effet, chaque division cellulaire se caractérise par un raccourcissement progressif des télomères, des séquences hexanucléotidiques répétées en tandem aux extrémités des chromosomes, qui lorsqu'ils atteignent une taille critique sont à l'origine d'un arrêt irréversible du cycle cellulaire par un processus dénommé sénescence réplcative [18,19]. Ainsi, lors du processus de cancérogenèse les cellules sont donc contraintes d'échapper à la sénescence pour leur permettre de proliférer de manière continue. En particulier, la télomérase joue un rôle majeur dans ce processus d'échappement en conférant « l'immortalité » aux cellules précancéreuses [23]. En effet, cette enzyme est active dans plus de 80 % des tumeurs, quelle qu'en soit l'origine, alors qu'elle est indétectable dans les tissus sains correspondants [24]. De plus, *in vitro*, certaines études ont pu montrer un rôle direct de la télomérase dans l'échappement à la sénescence en stabilisant la longueur des télomères [23]. D'autres études ont également décrit l'implication d'altérations notamment au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs codant les protéines p16 et p53, deux acteurs majeurs du processus de sénescence [25].

### Instabilité génomique

Il est désormais admis que le maintien de l'intégrité du génome n'est possible que grâce à l'existence de plusieurs systèmes enzymatiques impliqués dans les processus de réplication, de réparation et de recombinaison de la molécule d'ADN [26]. Ainsi, la fréquence accrue des anomalies génétiques et chromosomiques retrouvées dans les cellules tumorales par rapport à leur équivalent normal, également appelée instabilité génomique, a d'abord conduit à postuler à l'existence d'altérations au niveau des systèmes de préservation de l'intégrité du génome [19,26]. Cette hypothèse a par la suite été confirmée dans la plupart des cancers héréditaires tels que le syndrome de Lynch, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose, qui se caractérise par une variabilité anormale du nombre de séquences répétées dans l'ADN tumoral, en particulier au niveau des microsatellites [26]. En effet, les patients atteints de ce syndrome sont porteurs d'une mutation constitutionnelle au niveau d'un gène du système MMR (Mismatch Repair) qui est impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN [26]. Ainsi, l'étude des cancers héréditaires a permis de formuler l'hypothèse dite du « mutateur » qui postule que l'instabilité génomique serait présente dès les lésions précancéreuses à la suite d'une altération des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome et favoriserait ainsi le développement tumoral en augmentant la mutabilité de l'ADN [26]. Néanmoins, dans le cas des cancers sporadiques, cette hypothèse n'est généralement pas vérifiée [26]. En effet, la majorité des tumeurs sporadiques ne présente pas d'anomalies au niveau des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et les variations dans la séquence nucléotidique des gènes de surveillance de l'intégrité du génome n'expliquent pas à elles seules l'instabilité génomique de ces cancers [26]. Ainsi, de nouvelles études ont proposé le rôle du stress réplcatif induit par l'activation d'oncogènes pour expliquer ce phénomène [26]. Ce stress correspond au ralentissement ou au blocage des fourches de réplication, la structure formée lorsque l'ADN se réplique et sur laquelle l'ADN polymérase vient se positionner, en réponse à une multitude d'événements exogènes ou endogènes à la cellule [26]. Ce stress a notamment la capacité d'induire de manière simultanée et localisée de multiples altérations génétiques soit par le phénomène de kataegis, un processus mutationnel à l'origine de foyers localisés d'hypermutations [26], soit par le mécanisme de chromoanagenèse au cours duquel de multiples réarrangements complexes (jusqu'à plusieurs centaines) se produisent au

cours d'un seul événement cellulaire pour aboutir à la formation d'un ou de plusieurs chromosomes fortement remaniés [27]. Parmi les différents types de chromoanagenèse, on distingue les phénomènes de chromothripsie (impliquant de multiples cassures double brin se produisant dans une région chromosomique et le réassemblage aléatoire d'une partie des fragments générés), de chromoplexie (un processus lésionnel analogue à la chromothripsie mais impliquant plus de régions chromosomiques et un nombre plus limité de réarrangements) et de chromoanasyntèse (également apparentée à la chromothripsie mais se caractérisant par des anomalies du nombre de copies des zones réarrangées, en particulier des duplications ou triplications) [27]. Ainsi, dans les lésions précancéreuses, la dérégulation d'oncogènes tels que Ras et Myc jouerait un rôle fondamental dans l'instabilité du génome en induisant un stress répliatif qui, en conférant un avantage sélectif de survie ou de prolifération, favoriserait le développement des tumeurs [28].

### Angiogenèse

Outre leur propension à proliférer, migrer et disséminer dans l'organisme, les cellules tumorales acquièrent également la capacité de développer un réseau vasculaire dédié leur permettant non seulement de satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments pour leur croissance, mais également de former un micro-environnement spécifique dans lequel cellules endothéliales de la paroi vasculaire et cellules tumorales peuvent interagir [18,19]. En effet, alors que l'implantation au niveau de la thyroïde de chien de cellules de mélanome de souris n'aboutit qu'à la formation de tumeurs d'une taille maximale de 2 mm de diamètre dépourvues de vaisseaux sanguins, leur greffe syngénique montre une croissance rapide des tissus cancéreux ainsi que leur irrigation par un réseau vasculaire [29]. Ainsi, la formation d'une tumeur est dépendante du processus d'angiogenèse qui correspond au développement d'un nouveau réseau vasculaire dédié à la croissance tumorale à partir d'un ensemble de vaisseaux sanguins préexistants [30]. De plus, la croissance tumorale est marquée par un *switch* angiogénique, défini par un déséquilibre entre facteurs pro-et anti-angiogéniques en faveur des signaux favorisant l'angiogenèse, permettant la prolifération et la migration des cellules vasculaires ainsi que leur organisation en vaisseaux tumoraux [30]. Sur le plan moléculaire, les cellules cancéreuses participent à la formation du réseau vasculaire tumoral en sécrétant notamment du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), un facteur de croissance pro-angiogénique majeur selon les différents mécanismes décrits dans la **Figure 4**. Enfin, les cellules stromales du micro-environnement tumoral exercent également un rôle important lors du *switch* angiogénique en sécrétant différents facteurs pro-angiogéniques tels que des protéases, des cytokines ainsi que des chimiokines [31].

### Invasion et métastase

La formation de métastases est un événement majeur dans l'histoire naturelle d'un cancer et a des conséquences particulièrement péjoratives sur le pronostic des patients [18,19]. Le processus métastatique comporte plusieurs étapes distinctes relativement bien caractérisées et fait intervenir de très nombreux effecteurs moléculaires [32] (**Figure 5**). En particulier, les cellules tumorales doivent, dans un premier temps, se détacher de la tumeur primitive et pénétrer dans la circulation sanguine ou lymphatique afin de se disséminer dans l'organisme, puis coloniser un nouvel organe et se multiplier pour donner à terme une tumeur secondaire ou métastase. Chacune de ces étapes requiert l'acquisition de nouvelles propriétés biologiques: motilité cellulaire et aptitude à dégrader la matrice extra-cellulaire, résistance aux forces de cisaillement imposées par la circulation dans les fluides biologiques, échappement au système immunitaire, et surtout, capacité à survivre et à proliférer au sein d'un nouvel environnement [32]. Les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de la maladie métastatique bien que faisant l'objet d'intensives recherches sont toujours relativement mal connus à l'heure actuelle. Un premier modèle, basé sur la sélection clonale, a été proposé à la suite

notamment des travaux fondateurs de Fidler en 1977 qui a montré que l'on pouvait enrichir, par sélections successives, une population cellulaire initialement faiblement métastatique en cellules douées d'un potentiel métastatique élevé [33] (**Figure 6**). Ce modèle considère ainsi que l'acquisition par une cellule tumorale du phénotype métastatique est un phénomène tardif qui dépend de l'accumulation progressive de plusieurs altérations génétiques [33]. Néanmoins, plusieurs observations ont montré que la théorie de la sélection clonale n'est pas généralisable à tous les types de cancers, en particulier dans le cas des tumeurs mammaires, où la dissémination des cellules néoplasiques s'est avérée être un phénomène précoce [34] (**Figure 6**) en partie lié non pas à l'accumulation d'un nombre important de mutations, mais à la réactivation transitoire d'un processus biologique clé du développement embryonnaire, la transition épithélio-mésenchymateuse ou TEM [35]. En effet, ce processus cellulaire, sous l'effet d'un nombre restreint de facteurs de transcription tels que TWIST1, a la capacité de reprogrammer les cellules épithéliales tumorales en cellules fibroblastiques invasives et pourrait en outre leur conférer des propriétés souches supplémentaires [36]. Enfin, les cellules tumorales disséminées seraient maintenues plus ou moins longtemps dans un état dormant peu ou pas réplicatif dont l'issue dépendrait à la fois de facteurs pro-métastatiques circulants relargués par la tumeur primitive et de la pression exercée par le système immunitaire [19].

### Dérégulation du métabolisme énergétique

Le métabolisme correspond à l'ensemble des réactions biochimiques se produisant au sein d'une cellule et comprend deux grandes entités : l'anabolisme qui constitue l'ensemble des processus de synthèse de macromolécules et le catabolisme qui correspond à leur dégradation. Les réactions métaboliques sont généralement interconnectées et permettent de fournir les constituants biochimiques ainsi que l'énergie nécessaire au maintien de l'homéostasie cellulaire. La glycolyse et le métabolisme mitochondrial, qui regroupe le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative, sont les deux voies principales du métabolisme énergétique. L'altération du métabolisme est une caractéristique majeure de la transformation tumorale [19]. En effet, les cellules cancéreuses, pour assurer leurs besoins accrus en nutriments et en énergie, modifient ou détournent certaines voies métaboliques physiologiques tout en maintenant un état d'oxydoréduction ainsi qu'un statut énergétique compatible avec leur survie et leur croissance [37]. Cette réorientation du métabolisme cellulaire est sous le contrôle direct de protéines à activité suppresseur de tumeurs ou oncogénique telles que le facteur de transcription pro-tumoral Myc [38]. Les altérations métaboliques associées aux tumeurs peuvent se résumer en six caractéristiques principales [37]: (i) l'altération de l'influx de glucose et d'acides aminés, (ii) l'utilisation de moyens opportunistes pour l'acquisition de nutriments, (iii) l'utilisation de certains intermédiaires de la glycolyse et du cycle de Krebs pour les biosynthèses et la production de NADPH, (iv) une demande accrue en azote, (v) des altérations des gènes régulant le métabolisme, (vi) des interactions métaboliques avec le micro-environnement et (vii) la production anormale d'« oncométabolites » tels que le 2-hydroxyglutarate. Par exemple, la plupart des cellules tumorales présentent une activité glycolytique accrue et une forte production de lactate, et ce, même en présence d'oxygène [37]. Ce phénomène métabolique correspond à l'effet Warburg [37]. Bien que beaucoup moins rentable sur le plan énergétique que la phosphorylation oxydative, la glycolyse confère un avantage aux cellules malignes en leur fournissant des précurseurs métaboliques pour la biosynthèse des différents constituants cellulaires (protéines, lipides et acides nucléiques) [37]. Ainsi, la forte activité glycolytique de la plupart des cellules tumorales permet la production des nombreuses macromolécules nécessaires à la croissance tumorale [39]. La réorientation des intermédiaires de la glycolyse vers les voies anaboliques permet aussi la génération de molécules dotées de propriétés anti-oxydantes, comme le NADPH *via* la voie des pentoses phosphates, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie redox [39]. Enfin la production accrue de lactate jouerait un rôle dans l'activation de

plusieurs processus tumoraux tels que l'angiogenèse, la formation des métastases ainsi que l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire [37].

#### h) Échappement immunitaire

Le développement d'une tumeur résulte de l'équilibre entre une réponse immunitaire anti-tumorale ayant la capacité d'éliminer les cellules néoplasiques dès leur formation et les mécanismes d'échappement au système immunitaire [19]. Les cellules tumorales ont ainsi la capacité de se soustraire à la surveillance du système immunitaire par deux mécanismes distincts, d'une part l'immunosélection, correspondant à la sélection de clones tumoraux non immunogènes, et d'autre part, l'immunosubversion, définie par l'ensemble des mécanismes visant à réprimer la réponse immunitaire et/ou induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur [40]. L'immunosélection est un mécanisme précoce d'échappement tumoral qui regroupe l'ensemble des processus visant à sélectionner les variants antigéniques les moins propices à une reconnaissance par le système immunitaire. La stratégie la plus fréquente correspond à un défaut dans les voies de présentation des antigènes tumoraux ayant pour conséquence une diminution voire une absence d'expression des molécules du CMH de classe I ou des gènes TAP1 (*Transporter associated with Antigen Processing 1*) et LMP2 (*Latent Membrane Protein 2*), empêchant ainsi la reconnaissance des cellules transformées par les cellules du système adaptatif [41]. De même, une diminution d'expression des ligands activateurs des cellules NK au profit des ligands inhibiteurs favorise la tolérance des cellules tumorales par les cellules de la réponse immunitaire innée [42]. Enfin, l'instabilité génomique des cellules néoplasiques peut induire, d'une part, la perte de certains antigènes tumoraux normalement reconnus par les cellules de l'immunité spécifique et, d'autre part, un défaut d'expression de ligands activateurs des cellules NK et de ce fait un échappement vis-à-vis des cellules de l'immunité innée [41]. Le phénomène d'immunosubversion, quant à lui, est un ensemble de mécanismes visant à promouvoir un environnement immunosuppresseur autour des cellules tumorales [43]. Plusieurs stratégies sont ainsi mises en jeu par la tumeur et son environnement afin d'éliminer les cellules immunitaires, les inhiber ou induire leur différenciation dans un sous-type pro-tumoral [43]. Par exemple, les cellules cancéreuses peuvent induire le recrutement de cellules immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs ou encore consommer de l'IL-2, une cytokine essentielle à la fonction des lymphocytes T cytotoxiques [44]. Enfin, les cellules tumorales peuvent détourner à leur avantage le système des « points de contrôle de l'immunité », un ensemble de récepteurs co-activateurs et co-inhibiteurs jouant un rôle essentiel dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin d'en limiter la durée et l'intensité [45]. Ainsi, les cellules tumorales sont capables de surexprimer à leur surface les ligands des récepteurs co-inhibiteurs pour échapper au système immunitaire soit de manière constitutive, soit en réponse à la libération de cytokines pro-inflammatoires par un lymphocyte T activé [45].

#### Inflammation

Alors que la réaction inflammatoire aiguë, le principal mécanisme de défense de l'organisme contre les agressions, favorise le renouvellement cellulaire et la restauration de l'intégrité tissulaire, sa persistance devient néfaste et dans de nombreux cas pro-tumorigène [19]. En effet, les cellules inflammatoires produisent de nombreuses molécules pro-tumorales jouant un rôle majeur dans l'initiation et la progression tumorale en particulier des radicaux libres issus du stress oxydant secondaire à la réaction inflammatoire, des facteurs proangiogéniques pro-métastatiques, immuno-modulateurs ou encore des cytokines inflammatoires favorisant la croissance et la survie tumorale [46]. En particulier, l'activation des facteurs de transcription STAT3 et NF- $\kappa$ B *via* différentes cytokines inflammatoires telles que l'IL6 ou le TNF $\alpha$  jouent un rôle majeur dans le processus de

tumorigenèse [46]. L'inflammation chronique, quelle qu'en soit la cause, est notamment considérée comme un facteur de risque majeur de survenue d'un cancer. Un des meilleurs exemples à l'heure actuelle est celui de la bactérie *Helicobacter pylori*, capable d'induire un cancer gastrique en partie par la production gastroduodénale de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF $\alpha$  et l'induction d'une réaction inflammatoire chronique [46]. De même l'obésité, caractérisée par une inflammation chronique du tissu adipeux, est une autre condition pathologique bien connue pour être associée non seulement à une incidence accrue de cancers mais aussi à des tumeurs agressives. En effet, les cellules adipocytaires, en sécrètent des molécules pro-inflammatoires, favorisent le développement tumoral [47]. Enfin, certaines études suggèrent également l'implication du microbiote intestinal dans l'étiologie des cancers du tube digestif, notamment les cancers du colon [46]. En effet, un déséquilibre important du microbiote intestinal serait responsable de la production de toxines inflammatoires par certaines bactéries et favoriserait ainsi le développement d'un cancer colorectal [46].

## Rôle des facteurs environnementaux

Ces dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension des facteurs à l'origine des cancers. Il est en effet admis que les facteurs environnementaux jouent un rôle primordial dans la survenue des pathologies tumorales en influençant toutes les étapes de la cancérogenèse [48]. Ainsi, de nombreux exemples montrant l'importance de la part de l'environnement dans l'apparition de cancers spécifiques ont été établis : tabac et cancer broncho-pulmonaire, rayonnement UV et mélanome, cadmium et cancer du rein ou encore certains facteurs alimentaires tels que les boissons alcoolisées ou les nitrites. De plus, les facteurs génétiques pourraient expliquer au moins en partie la susceptibilité individuelle aux effets pro-carcinogènes de certains polluants [49]. Néanmoins, des lacunes importantes persistent actuellement dans la connaissance des effets cancérogènes pour de nombreuses substances pourtant largement utilisées. En effet, seule la moitié des agents chimiques classés par l'agence américaine de protection environnementale (EPA) comme à haut volume de production ont fait l'objet de tests de cancérogénicité (<https://www.epa.gov>). De plus, la possibilité d'effets à faible dose est le plus souvent négligée dans les études réglementaires [50]. Les différents polluants cancérogènes peuvent être classés en fonction, d'une part, de leurs propriétés physiques ou chimiques (métaux lourds, rayonnements ionisants, hydrocarbures aromatiques polycycliques...) et, d'autre part, selon leur mode d'action en distinguant notamment les composés génotoxiques tels que l'aflatoxine ou le benzo(a)pyrène et les agents non génotoxiques comme les dioxines [49]. Les composés environnementaux génotoxiques sont des substances ayant la capacité d'altérer le matériel génétique d'une cellule de manière permanente et transmissible à ses cellules filles par mitoses successives. Ces lésions incluent des modifications dans le nombre et/ou la structure des chromosomes ainsi que des mutations ponctuelles le plus souvent au niveau de proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeur et/ou des gènes de réparation de l'ADN [49]. Les composés cancérogènes non génotoxiques sont, quant à eux, des substances capables d'induire un stress oncogénique sans altération directe de l'ADN ou de la structure et du nombre de chromosomes [49]. Ces composés, désignés sous le terme d'agents promoteurs tumoraux, regroupent un nombre considérable et hétérogène de polluants qui se caractérisent par une multitude de mécanismes cancérogènes pouvant influencer de nombreux processus moléculaires (méthylation de l'ADN, remodelage chromatinien, stress oxydant...) ou cellulaires (prolifération et mort cellulaire, modification hormonale, réponse immunitaire...) [49]. Parmi ces substances figurent notamment les perturbateurs endocriniens à activité cancérogène (pesticides organochlorés...) qui modifient l'action du système endocrinien soit en interagissant directement avec les récepteurs hormonaux, soit en modifiant le métabolisme de certaines hormones [51]. Enfin, bien que de nombreux composés environnementaux puissent présenter une activité cancérogène directe, pour certains, dénommés pro-carcinogènes, une étape d'activation métabolique préalable est

nécessaire pour exercer leurs effets délétères [52]. Celle-ci fait notamment intervenir les enzymes de phase I appartenant à la superfamille des cytochromes P450. En effet, ces enzymes, en catalysant l'introduction d'un groupe polaire réactif, convertissent la substance initiale en un produit électrophile ayant la capacité par exemple de former des adduits à l'ADN [52]. Ainsi, les réactions de biotransformation nécessaires à l'élimination des xénobiotiques de l'organisme peuvent avoir dans certains cas des effets néfastes comme l'activation de certaines molécules pro-cancérogènes.

## Conclusion

Alors que le cancer est encore actuellement majoritairement perçu par certains comme une maladie génétique et moléculaire de la cellule, cette vision réductionniste ne peut à elle seule expliquer tous les événements biologiques complexes contribuant au développement tumoral. Ainsi, une vision large du processus de tumorigenèse intégrant également l'ensemble des interactions réciproques entre les cellules cancéreuses et leur environnement est un enjeu majeur de la cancérologie.

## Références

- [1] Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 2017;7(5):1016–36.
- [2] Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, Cherniack AD, Tamborero D, Ng S, et al. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell* 2014;158(4):929–44.
- [3] Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E, Thorsson V, Colaprico A, Bertrand D, et al. Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics. *Cell* 2018;173(2):305-20.
- [4] Kim H, Kim YM. Pan-cancer analysis of somatic mutations and transcriptomes reveals common functional gene clusters shared by multiple cancer types. *Sci Rep* 2018;8(1):6041.
- [5] Mertens F, Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. The emerging complexity of gene fusions in cancer. *Nat Rev Cancer* 2015;15(6):371-81.
- [6] Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet* 2018;14(6):e1007362.
- [7] Chmelarova M, Krepinska E, Spacek J, Laco J, Beranek M, Palicka V. Methylation in the p53 promoter in epithelial ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2013;15(2):160–3.
- [8] Roh MR, Gupta S, Park KH, Chung KY, Lauss M, Flaherty KT, et al. Promoter Methylation of PTEN Is a Significant Prognostic Factor in Melanoma Survival. *J Invest Dermatol* 2016;136(5):1002–11.
- [9] Mittal P, Roberts CWM. The SWI/SNF complex in cancer — biology, biomarkers and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(7):435-48.
- [10] Brücher BLDM, Jamall IS. Somatic mutation theory -Why it's wrong for most cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016;38(5):1663–80.
- [11] Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: A critique. *J Biosci* 2013;38(3):651–63.
- [12] Basu AK. DNA damage, mutagenesis and cancer. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):970.
- [13] Khan IN, Al-Karim S, Bora RS, Chaudhary AG, Saini KS. Cancer stem cells: a challenging paradigm for designing targeted drug therapies. *Drug Discov Today* 2015;20(10):1205–16.
- [14] Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer* 2017;8(5):761–73.

- [15] DeClerck YA. Desmoplasia: A response or a niche? *Cancer Discov* 2012;2(9):772–4.
- [16] Nissen NI, Karsdal M, Willumsen N. Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):115.
- [17] Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V, Bemelmans A, Firlej V, Allory Y, et al. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer. *Nature* 2019;569(7758):672–78.
- [18] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70.
- [19] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
- [20] Bogenrieder T, Herlyn M. The molecular pathology of cutaneous melanoma. *Cancer Biomarkers* 2011;9(1–6):267–86.
- [21] da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR Mutations and Lung Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2011;6(1):49–69.
- [22] Fan TJ, Han LH, Cong RS, Liang J. Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2005;37(11):719–27.
- [23] Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;279(5349):349–52.
- [24] Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PLC, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266(5193):2011–5.
- [25] Lin AW, Barradas M, Stone JC, Van Aelst L, Serrano M, Lowe SW. Premature senescence involving p53 and p16 is activated in response to constitutive MEK/MAPK mitogenic signaling. *Genes Dev* 1998;12(19):3008–19.
- [26] Macheret M, Halazonetis TD. DNA Replication Stress as a Hallmark of Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2015;10(1):425–48.
- [27] Pellestor F. Chromoanagenesis: Cataclysms behind complex chromosomal rearrangements. *Mol Cytogenet* 2019;12:6.
- [28] Gaillard H, García-Muse T, Aguilera A. Replication stress and cancer. *Nat Rev Cancer* 2015;15(5):276–80.
- [29] Folkman J, Long DM, Becker FF. Growth and metastasis of tumor in organ culture. *Cancer* 1963;16(4):453–67.
- [30] Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009;19(5):329–37.
- [31] Guo S, Deng CX. Effect of stromal cells in tumor microenvironment on metastasis initiation. *Int J Biol Sci* 2018;14(14):2083–93.
- [32] Feng Z, Yu Q, Zhang T, Tie W, Li J, Zhou X. Updates on mechanistic insights and targeting of tumour metastasis. *J Cell Mol Med* 2020;24(3):2076–86.
- [33] Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science (80-)* 1977;197(4306):893–5.
- [34] Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, et al. Systemic Spread Is an Early Step in Breast Cancer. *Cancer Cell* 2008;13(1):58–68.
- [35] Craene B De, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013;13(2):97–110.

- [36] Sasaki K, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Okumura H, Setoyama T, et al. Significance of Twist expression and its association with E-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28(1):158.
- [37] Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* 2016;23(1):27–47.
- [38] Miller DM, Thomas SD, Islam A, Muench D, Sedoris K. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5546–53.
- [39] Counihan JL, Grossman EA, Nomura DK. Cancer Metabolism: Current Understanding and Therapies. *Chem Rev* 2018;118(14):6893–923.
- [40] Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007;121(1):1–14.
- [41] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017;168(4):707–23.
- [42] Groh V, Wu J, Yee C, Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature* 2002;419(6908):734–8.
- [43] Rescigno M, Avogadri F, Curigliano G. Challenges and prospects of immunotherapy as cancer treatment. *Biochim Biophys Acta -Rev Cancer* 2007;1776(1):108–23.
- [44] Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol* 2016;28(8):401–9.
- [45] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64.
- [46] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):759–71.
- [47] Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol* 2016;29:77–89.
- [48] Mazerska Z. Metabolism of chemical carcinogens. *Carcinog. Anticarcinog. Food Components*, 2005, p. 37–67.
- [49] Luch A. Nature and nurture -Lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005;5(2):113–25.
- [50] Goodson WH, Lowe L, Carpenter DO, Gilbertson M, Ali AM, de Cerain Salsamendi AL, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: The challenge ahead. *Carcinogenesis* 2015;36:S254–96.
- [51] De Coster S, Van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: Associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health* 2012;2012.
- [52] Peter Guengerich F. Metabolic activation of carcinogens. *Pharmacol Ther* 1992;54(1):17–61.

### Conflits d'intérêts

aucun

### Légendes des figures

**Figure 1. Les différentes étapes du développement tumoral : exemple du carcinome.** La formation d'une tumeur épithéliale bénigne (adénome) en une tumeur maligne (carcinome) résulte de l'accumulation progressive d'altérations moléculaires qui confèrent notamment aux cellules une capacité accrue à proliférer et à échapper aux signaux apoptotiques. L'acquisition du phénotype métastatique, quant à lui, débute par une phase d'invasion tissulaire conduisant à un carcinome invasif, suivie d'une phase de dissémination des cellules cancéreuses par voie sanguine ou lymphatique et, après une période de latence, à la colonisation d'un site distant de la tumeur primitive pour former à terme des métastases.

**Figure 2. Représentation schématique des modèles théoriques de croissance tumorale.** (A) Le modèle stochastique considère que chaque cellule cancéreuse possède un potentiel tumorigène équivalent. Ainsi l'initiation et la progression tumorale résultent, d'une part, de l'acquisition séquentielle et aléatoire de mutations à l'origine de la formation de clones tumoraux distincts et, d'autre part, de la sélection des clones se multipliant le plus rapidement dans un environnement donné (B) Le modèle hiérarchique suppose que les cellules souches cancéreuses (CSC), de par leur capacité à s'auto-renouveler et à se différencier en cellules néoplasiques peu ou pas tumorigènes, sont les éléments moteurs de la croissance tumorale. Ainsi, les cellules non CSC constituent la majorité de la masse tumorale mais n'ont pas ou peu de capacités tumorigéniques. (C) Le modèle de plasticité des CSC remet en cause le caractère unidirectionnel de la différenciation des CSC et propose que les cellules à l'origine de la croissance tumorale puissent être aussi bien des cellules souches que des cellules différenciées. Ainsi, les cellules non-CSC ont la capacité de réalimenter la population de CSC *via* une reprogrammation cellulaire. CSC : Cellule Souche Cancéreuse.

**Figure 3. Représentation schématique des principales caractéristiques des cellules cancéreuses.**

**Figure 4. Mécanismes de la vascularisation tumorale.** Les cellules tumorales mettent en jeu plusieurs mécanismes distincts pour former leur propre réseau vasculaire. (A) L'angiogenèse par bourgeonnement ou « sprouting » (mécanisme principal) correspond à l'activation des cellules endothéliales et à la sélection d'une ou plusieurs cellules de front (« tip cell ») qui bourgeonnent à partir d'un vaisseau préexistant et guident la formation du néo-vaisseau. (B) L'angiogenèse par mimétisme vasculaire correspond à la capacité des cellules tumorales à intégrer les vaisseaux sanguins en mimant les cellules endothéliales. (C) L'angiogenèse par intussusception est un mécanisme permettant l'accroissement de la ramification des vaisseaux tumoraux. (D) L'angiogenèse par transdifférenciation est un processus dans lequel les cellules tumorales douées de propriétés souches acquièrent un phénotype pseudo-endothélial et tapissent la paroi interne des vaisseaux. (E) La cooptation est un mécanisme dans lequel la tumeur détourne à son profit les vaisseaux irriguant le tissu sain avoisinant. (F) La vasculogenèse correspond à la formation d'un réseau vasculaire *de novo* à partir du recrutement de cellules endothéliales progénitrices de la moelle osseuse ou des parois vasculaires.

**Figure 5. Les différentes étapes du processus métastatique.** Dans un premier temps, quelques clones issus de la tumeur primitive se détachent (délamination) et envahissent la matrice extra-cellulaire pour ensuite gagner la circulation sanguine ou lymphatique (intravasation). Dans un second temps, ces cellules métastatiques quittent la circulation (extravasation) pour survivre et proliférer dans leur nouvel environnement.

**Figure 6. Modèle linéaire de sélection clonale et modèle de dissémination précoce.** (A) Dans le modèle linéaire de sélection clonale, toutes les métastases se forment à partir d'un même clone tumoral qui apparaît tardivement au sein de la tumeur primitive. Ainsi, les anomalies génétiques des cellules de la tumeur primitive sont également présentes dans les cellules métastatiques. (B) A l'inverse, dans le modèle de dissémination précoce, les métastases dérivent de clones présents au

début du processus de cancérogenèse. De ce fait, les altérations moléculaires formées après dissémination des cellules tumorales dans la tumeur primitive sont absentes des cellules métastatiques.

Figure 1

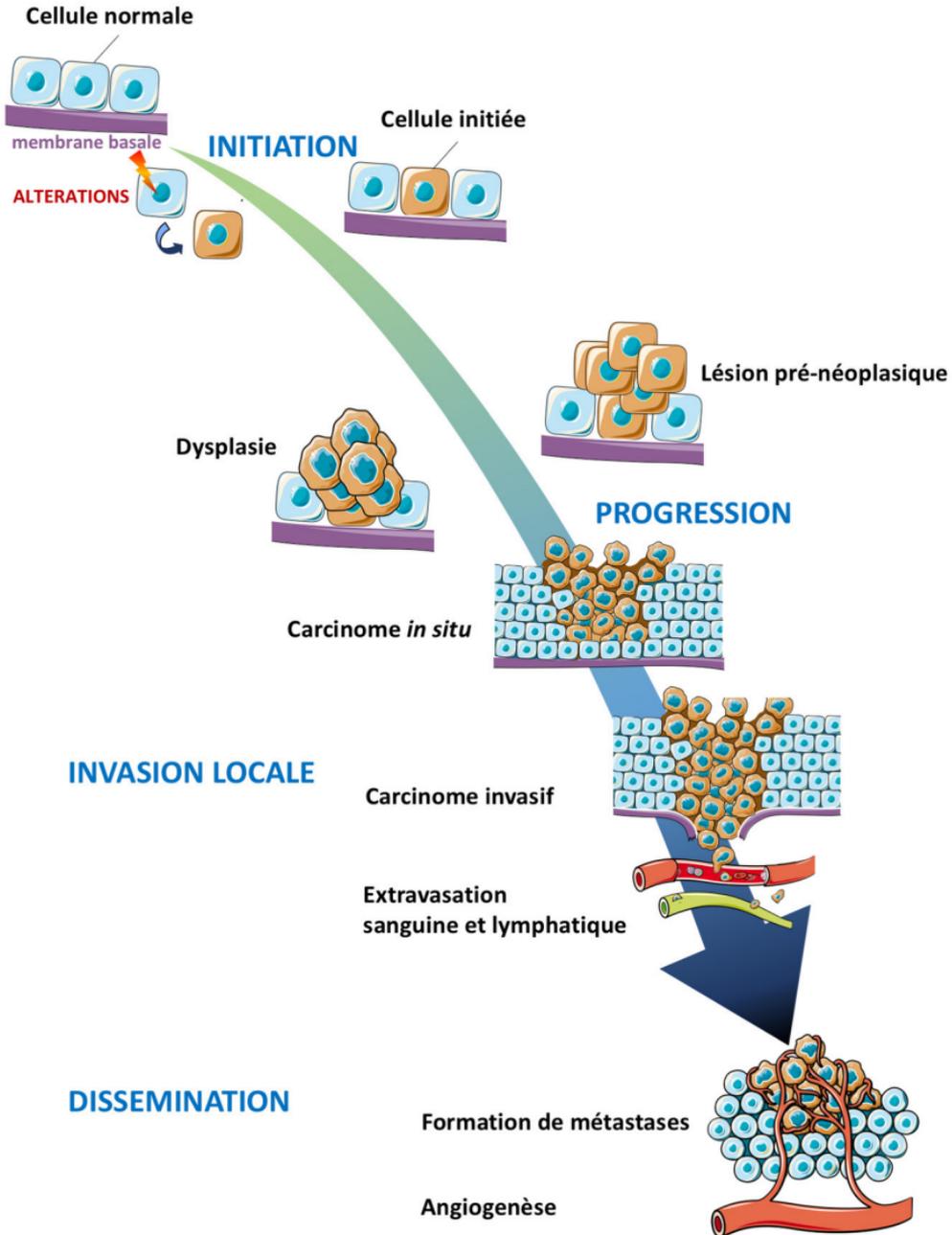


Figure 2

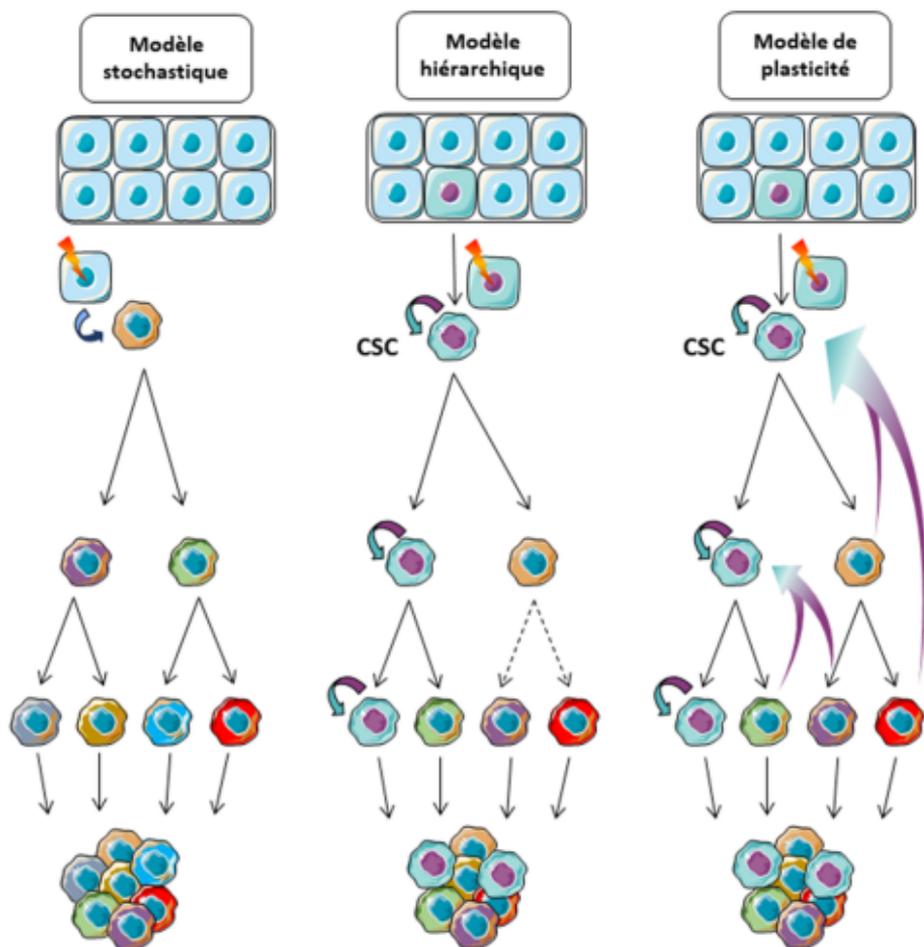


Figure 3

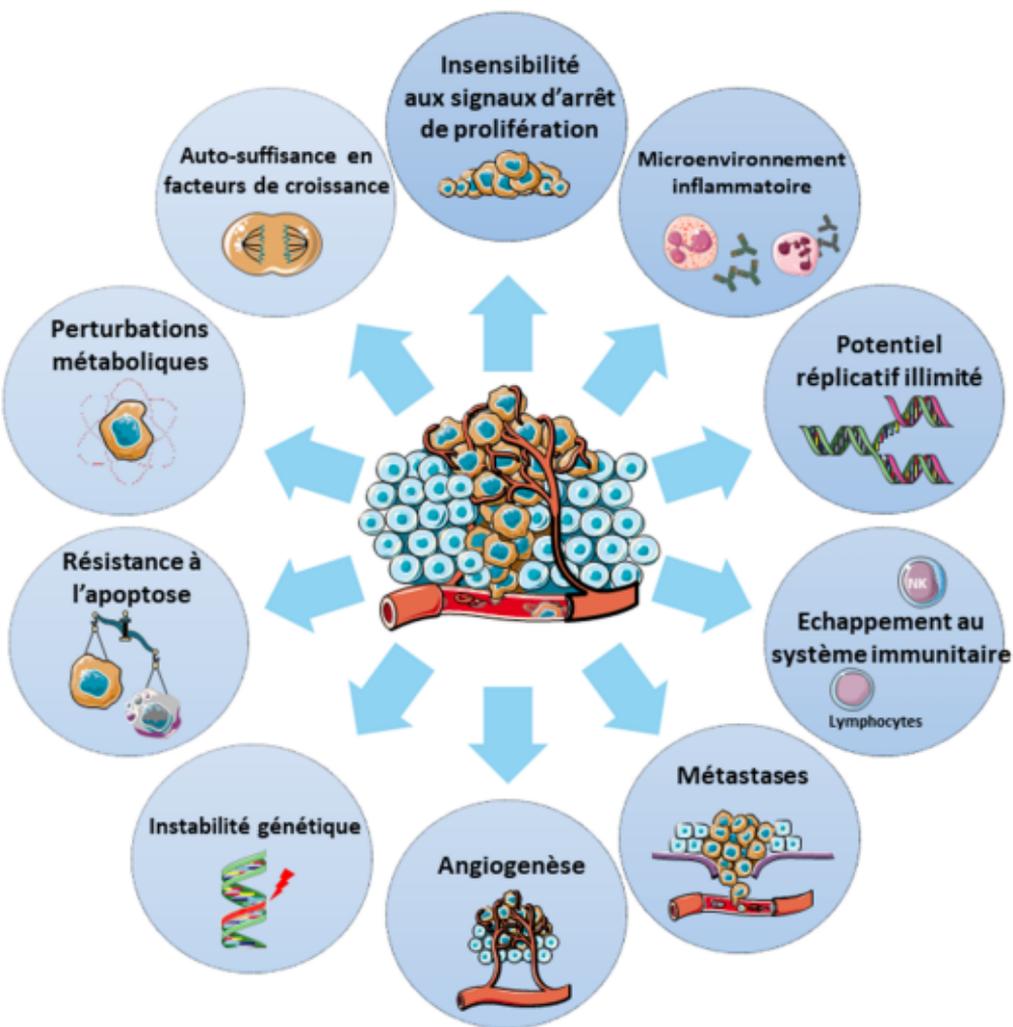


Figure 4

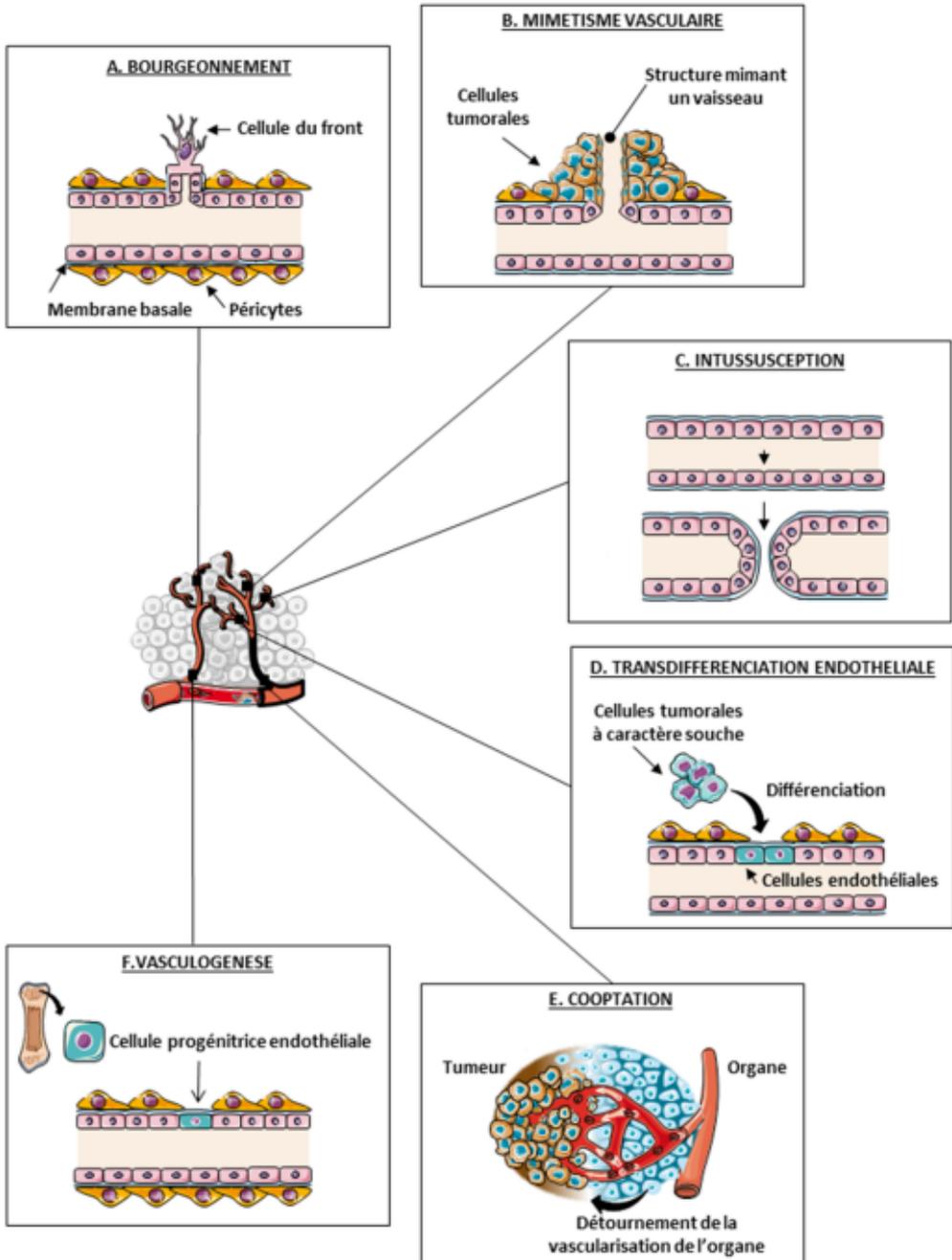


Figure 5

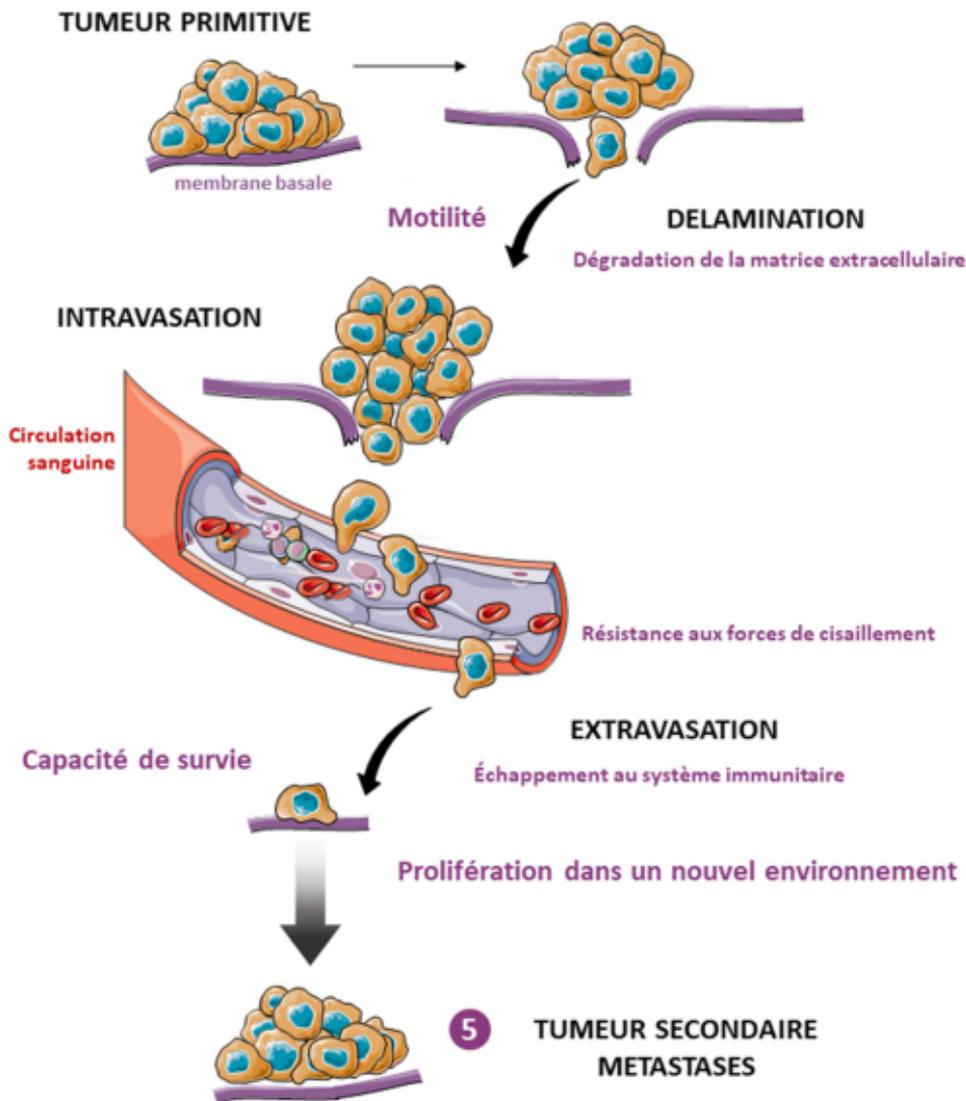


Figure 6

Modèle linéaire

Dissémination précoce

Temps



Clone à l'origine de métastases



Clones à l'origine de métastases

