

# Carcinome basocellulaire: une origine qui interpelle

Des chercheurs de l'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM) de l'ULB ont identifié récemment les cellules à l'origine du cancer de la peau le plus fréquent chez l'homme. Au-delà de cette découverte, qui heurte de front certaines idées communément admises, la technique utilisée pour y parvenir dessine, pour l'ensemble des tumeurs malignes, une voie nouvelle en vue de la compréhension des différentes étapes moléculaires de la cancérisation.



Le Dr Blanpain entouré de son équipe.

Pour la plupart des types de cancers, on ignore quelle est la cellule à l'origine de l'initiation tumorale. Depuis quelques années, une idée largement répandue est que les cellules inductrices de cancers et capables, dans un deuxième temps, de migrer pour générer des métastases pourraient être des «cellules souches cancéreuses», c'est-à-dire des cellules souches qui, après mutation génétique, seraient devenues dissidentes. Responsables de la maintenance des tissus et de leur réparation après lésion, les cellules souches résident et se divisent durant de longues périodes au sein de leur tissu d'appartenance, ce qui les expose à un risque accru d'accumuler les mutations oncogéniques requises à la formation d'une tumeur maligne.

Jusqu'il y a peu, on ne recensait que deux cancers dont la cellule initiatrice avait pu être rigoureusement identifiée: les adénomes de l'intestin et le cancer de la prostate. Étaient respectivement impliquées des cellules souches intestinales et des cellules souches prostatiques. «Dans certaines leucémies, il semble par contre que l'événement initial se produit dans les cellules souches hématopoïétiques, mais que la cancérisation nécessite en plus des atteintes au niveau de progéniteurs plus différenciés», précise

le docteur Cédric Blanpain, chercheur qualifié du FNRS au sein de l'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM) de l'ULB.

En mars, l'équipe de recherche dont il est le responsable bénéficia d'une publication dans *Nature Cell Biology* pour un article intitulé *Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*<sup>1</sup>, dont le premier auteur est Khalil Kass Youssef, boursier FRIA.

Non seulement les chercheurs de l'ULB ont identifié les cellules à l'origine du carcinome basocellulaire (BCC), le cancer de la peau le plus fréquent chez l'homme (plus de 700.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année aux États-Unis), mais ils ont aussi balisé une voie nouvelle, applicable à l'ensemble des tumeurs malignes, pour l'élimination des mécanismes moléculaires se manifestant à chaque étape de la cancérisation. Par ailleurs, ils ont démontré de façon non équivoque que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne reflètent pas nécessairement son origine cellulaire.

## Un faux-semblant

Pourquoi le groupe de Cédric Blanpain a-t-il choisi de centrer ses travaux sur le carcinome basocellulaire? D'abord, parce que l'ensemble des cellules de la peau se renouvellent très rapidement.

Ensuite, parce que l'épiderme est composé de compartiments aisément identifiables sur les plans histologique et biochimique: follicules pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares, épiderme interfolliculaire. Autre élément: les modèles de BCC chez la souris sont identiques au cancer humain et offrent ainsi un modèle idéal pour l'identification des cellules responsables de l'initialisation de la maladie chez l'homme.

Les cellules souches résidant dans une zone spécialisée du follicule pileux, appelée le «bulge» en anglais (le «renflement»), constituent un réservoir de cellules multipotentes capables de se différencier pour donner naissance à tous les lignages cellulaires de l'épiderme. Toutefois, la maintenance de la plupart des compartiments de l'épiderme, en dehors du follicule pileux, s'opère indépendamment des cellules souches du «bulge», grâce à la présence de différentes cellules souches résidentes.

Sur le plan histologique, le BCC ressemble à des follicules pileux désorganisés. Par ailleurs, il exprime les marqueurs folliculaires. «Aussi la communauté scientifique a-t-elle cru en toute bonne foi que le carcinome basocellulaire trouvait son origine au niveau du follicule pileux», rapporte Cédric Blanpain. Misant sur une approche génétique ingénieuse permettant d'activer le gène responsable du BCC dans

différents sous-compartiments de la peau, les biologistes de l'ULB ont montré que cette attribution était erronée.

C'est l'activation de la voie de signalisation baptisée *Hedgehog* («hérisson» en français) qui induit le carcinome basocellulaire. Cette voie peut être activée de deux façons: soit par la perte du gène *Patched* suppresseur de tumeurs, soit par l'activation de l'oncogène *Smoothed* (ou *SmoM2*). C'est cette seconde solution que choisirent Cédric Blanpain et ses collègues dans leur programme expérimental sur des souris transgéniques exprimant de manière conditionnelle l'oncogène humain susmentionné et une recombinase activable par le tamoxifène (*CRE-ER*) exprimée dans les différents compartiments de l'épiderme. L'expression de *SmoM2* est obtenue par l'administration de tamoxifène à des souris âgées de 28 jours. Ce traitement provoque l'expression nucléaire de la protéine *CRE-ER* et permet l'activation de *SmoM2*.

## Un outil très puissant

Selon le promoteur qui permet son expression, la protéine *CRE-ER* peut être exprimée dans les divers sous-types cellulaires de la peau. Dans un premier temps, les chercheurs activèrent l'oncogène *SmoM2* dans toutes les cellules de l'épiderme, afin de vérifier la validité de leur système expérimental.

Les souris allaient-elles effectivement développer des BCC? Ce fut bien le cas, des carcinomes commençant à être détectables macroscopiquement huit semaines après l'administration de tamoxifène.

Dans la foulée, l'équipe de Cédric Blanpain eut pour objectif de déterminer l'origine cellulaire du BCC et, en particulier, de répondre à la question suivante: ce cancer est-il initié au niveau du follicule pileux comme on le pense communément? La surprise des chercheurs fut grande quand ils réalisèrent que l'expression de l'oncogène *SmoM2* n'entraînait pas de cancer lorsqu'il était exprimé dans les cellules souches du follicule pileux ou leurs descendants.

Pour démêler l'écheveau, ils conçurent et développèrent une nouvelle méthodologie, l'analyse clonale de l'origine des cancers, qui leur permit d'activer le gène responsable du BCC dans des cellules épidermiques isolées et de suivre leur devenir au cours du temps. «Applicable également aux autres cancers, cet outil est très puissant pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la progression tumorale», commente Cédric Blanpain. Au lieu d'activer un ou plusieurs oncogènes dans toutes les cellules, on ne les active que dans certaines d'entre elles, parsemées, dont on suit le destin individuel. Couplée à des analyses tridimensionnelles de la peau, cette technique révéla que le carcinome basocellulaire n'avait pas pour point de départ les cellules souches du follicule pileux, mais celles de l'épiderme interfolliculaire, dans 93% des cas, et celles de la jonction entre ce dernier et le follicule dans les autres cas. «On a montré en outre que l'on induisait des BCC avec la même fréquence en activant l'oncogène dans des cellules souches de la face palmaire de la patte de la souris, zone dépourvue de follicules pileux», précise encore le chercheur de l'ULB.

Les biologistes de l'ULB ont exploré une autre question, connexe: toutes les cellules souches de l'épiderme interfolliculaire évoluent-elles inexorablement vers le cancer lorsque l'oncogène *SmoM2* y est exprimé? La réponse est oui; il existerait un déterminisme absolu de la progression tumorale dans le cadre du carcinome basocellulaire, sa survenue ne requérant donc pas de nombreuses et rares modifications génétiques et/ou épigénétiques.

Un autre élément intéressant mis en exergue par Cédric Blanpain, Khalil Kass Youssef et leurs collè-

gues est que les progéniteurs issus des cellules souches mutées de l'épiderme interfolliculaire doivent avoir arrêté de se différencier et avoir acquis une identité folliculaire avant de permettre le développement d'un cancer invasif. Ce qui, d'une part, explique pourquoi le BCC exprime les marqueurs folliculaires et, d'autre part, rend compte du fait que les caractéristiques de différenciation d'une tumeur ne portent pas nécessairement la signature de son origine cellulaire.

## Étape par étape

Au-delà des travaux relatés dans *Nature Cell Biology*, l'équipe bruxelloise s'investit depuis plusieurs mois dans la caractérisation des événements moléculaires qui, étape après étape, conduisent de la mutation initiale de la cellule souche interfolliculaire au développement d'un cancer invasif. «Nous avons déjà trouvé de nombreux régulateurs qui semblent critiques dans cette évolution», indique Cédric Blanpain. Autant notre premier travail revêtait-il un intérêt conceptuel sans applications thérapeutiques immédiates, autant cette deuxième phase de nos recherches devrait-elle avoir un jour des retentissements majeurs dans la prise en charge des patients atteints de BCC.»

En clair, en associant l'analyse clonale de l'origine des cancers et la technique des microdamiers (puces à ADN), les chercheurs espèrent obtenir, pour chaque cellule marquée, une carte des changements d'expression des gènes aux différentes étapes de la cancérisation. Une fois les régulateurs critiques bien identifiés, ceux-là mêmes sans lesquels la progression de la mutation initiale jusqu'au cancer invasif est impossible, l'accent pourra être mis sur le développement de molécules (des anticorps monoclonaux, par exemple) capables d'inhiber telle ou telle protéine critique dont l'annihilation provoquera l'arrêt du processus de cancérisation. C'est dans cette perspective que les biologistes ont noué une collaboration avec le service de dermatologie de l'hôpital Erasme, qui est appelé à récolter à leur intention des échantillons de cancers cutanés humains. Ils pourront ainsi déterminer si les événements moléculaires conduisant au BCC chez l'homme coïncident avec ceux mis en lumière chez l'animal.

Elargissant ses horizons, le laboratoire dirigé par Cédric Blanpain s'efforce par ailleurs de découvrir l'origine d'un deuxième type de cancer de la peau: le carcinome spinocellulaire cutané, fort semblable sur le plan histologique à d'autres carcinomes spinocellulaires beaucoup plus redoutables, tels les cancers de la tête et du cou, les cancers de la langue, certains cancers du poumon et certains autres de l'œsophage. «La pathogénie de toutes ces tumeurs pourrait être

assez similaire», souligne notre interlocuteur.

De surcroît, il ressort des études menées par son groupe que certains changements moléculaires survenant au cours du processus de cancérisation sont communs au carcinome basocellulaire et à son homologue spinocellulaire. Toutefois, Cédric Blanpain estime qu'il serait hasardeux de dresser ce constat en règle générale applicable à tous les

types de tumeurs malignes.

Les cancers du sein retiennent également l'attention de l'équipe de l'ULB. Grâce aux travaux de l'Université de Stanford et de l'Institut Bordet, on sait que le cancer du sein se scinde en au moins quatre sous-types moléculaires: le luminal A (RE+, HER2-, faible taux de prolifération), le luminal B (RE+, HER2-, haut taux de prolifération), le HER2+ (RE-, HER2+)

et le basal-like (RE-, HER2-). Seul le sous-type luminal A est de bon pronostic. L'objectif du laboratoire de Cédric Blanpain est une fois encore d'identifier l'origine de chaque sous-type de tumeur mammaire et d'élucider les mécanismes moléculaires sous-jacents à la progression cancéreuse. «Nous avons développé de nouveaux outils qui, je l'espère, devraient nous permettre de toucher au but dans un futur

relativement proche», conclut le chercheur.

Michel Cerfontaine

1. Kass Youssef K., Van Keymeulen A., Lapouge G., Beck B., Achouri Y., Michaux C., Sotiropoulou P. et Blanpain C., *Identification of the cell lineage at the origin of basocellular carcinoma*, *Nature Cell Biology*, 2010 DOI : 10.1038/ncb2031.

**Dénomination du médicament:** Vectibix 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **Composition qualitative et quantitative:** Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de panitumumab. Chaque flacon contient soit 100 mg de panitumumab dans 5 ml, soit 400 mg dans 20 ml. Conformément aux instructions de la rubrique 6.6, la concentration finale de panitumumab après préparation ne devra pas dépasser 10 mg/ml. Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. Excipients : Chlorure de sodium, Trihydrate d'acétate de sodium, Acide acétique, glucal (pour ajustement du pH). Eau pour préparations injectables. Chaque ml de solution à diluer contient 0,150 mmol de sodium ce qui correspond à 3,45 mg de sodium. **Indications thérapeutiques :** Vectibix est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. La détection de l'expression du gène KRAS non muté doit être réalisée par un laboratoire expérimental utilisant

un test validé. La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/ml. Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de filtration protéique de 0,2 ou 0,22 microns, par une voie d'accès périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes. Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de Vectibix afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses. Ne pas administrer par voie IV directe ou en bolus. Populations particulières: La tolérance et l'efficacité de Vectibix n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Il n'est pas nécessaire de procéder à une adaptation posologique chez les personnes âgées. Lors des essais cliniques, aucune différence globale en terme de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes. Aucune donnée n'étant disponible chez l'enfant, Vectibix ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire. **Effets indésirables :** L'analyse de tous les patients ayant reçu Vectibix en monothérapie (n = 920), montre que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez environ 90 % des patients. Ces réactions correspondent aux effets pharmacologiques du Vectibix, la majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, et 10 % environ sont sévères (grade 3 ou plus, selon les critères du NCI-CTC). Sauf indication contraire, les données découlent des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints de cancer métastatique colorectal et traités par panitumumab en monothérapie. Dans chaque niveau d'intensité, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. Le profil de tolérance du panitumumab chez les patients dont la tumeur exprime KRAS non muté (n = 123) a été généralement similaire avec celui décrit ci-dessus dans la population globale de patient présentant un CCRm et traités en monothérapie. Les seules différences reposant sur la fréquence des nausées, vomissements, dyspnée et toux très fréquemment rapportés ( $\geq 1/10$ ) dans le bras KRAS non muté alors qu'ils sont fréquemment décrits ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) dans la population globale de patients présentant un CCRm traités

en monothérapie. **Alfections gastro-intestinales:** Les diarrhées décrites ont été d'intensité légère à modérée. 2 % des patients KRAS non muté ont présenté une diarrhée sévère. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients présentant des diarrhées et une déshydratation. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Très fréquent ( $\geq 1/10$ ): Rash, Dermite acnéiforme, Erythème, Exfoliation de la peau, Prurit, Sécheresse cutanée, Fissures cutanées, Paronychie. **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent ( $\geq 1/10$ ): Diarrhées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent ( $\geq 1/10$ ): Fatigue. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Réactions à la perfusion (pyrexie, frisson). **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Hypomagnésémie, Hypocalcémie, Hypokaliémie, Déshydratation. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Nausées, Vomissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Toux, Dyspnée. **Affections du système nerveux:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Céphalées. **Affections oculaires:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Conjonctivite, Croissance des cils, Larmoiement, Hyperhémie oculaire, Sécheresse oculaire, Prurit oculaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Stomatite, Inflammation muqueuse, Onycholyse, Hypertrichose, Alopecie, Sécheresse nasale, Sécheresse buccale. **Troubles vasculaires:** Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ): Embolie pulmonaire.

**Reactions liées à la perfusion:** Sur l'ensemble des essais cliniques, les réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures après une perfusion), peuvent inclure des symptômes tels que des frissons, de la fièvre, des vomissements ou une douleur, et ont été rapportés chez 3 % des patients traités par Vectibix, parmi lesquels 1 % ont été graves (NCT00763023 et 4). Pour les réactions liées à la perfusion, les symptômes liés à la perfusion ont été généralement légers, réversibles sans traitement, ont cessé des symptômes, mais n'ont pas nécessité de discontinuation ou d'interruption de l'administration de Vectibix. Autres réactions d'hypersensibilité: Un cas d'œdème de Quincke à tissu talaire a été rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux rétrocervical de la tête et du cou traité par Vectibix lors d'un essai clinique. Cet événement est survenu lors de la réintroduction du Vectibix, suite à un premier épisode d'œdème de Quincke à tissu cutané rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux rétrocervical de la tête et du cou, mais a pu s'étendre aux extrémités. Suite à l'apparition de réactions cutanées et sous-cutanées sévères, des complications infectieuses telles que la septicémie, fatales dans des cas, ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportés. Le délai médian d'apparition du premier symptôme de réaction dermatologique a été de 10 jours, et le délai médian de résolution après la dernière dose de Vectibix a été de 28 jours. L'inflammation périunguée a été associée à un gonflement des replis cutanés latéraux des ongles et des doigts. **Titulaire de l'autorisation:** Amgen Europe B.V. Minervum 7061NL-4817 ZK Breda Pays-Bas. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/07/423/001-03. **Date de première autorisation :** 3/12/07. **Date de mise à jour du texte :** 07/04/2009. **Classification du médicament en matière de délivrance:** Médicament soumis à prescription médicale restreinte. **Information complète disponible chez:** Amgen s.a., avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles, tel. 02/775.27.11.

**Vectibix® 100 mg/5 ml, 1 flacon : 468,21€\***  
**Vectibix® 400 mg/20 ml, 1 flacon : 1851,51€\***

**Vectibix® (panitumumab)**

Le premier et seul anticorps monoclonal 100% humain indiqué pour les mCRC\* avec KRAS wild-type

**Parce que le 100% HUMAIN fait la différence**

**Réduction de la taille de la tumeur chez 61% des patients KRAS-wt en monothérapie!**

\* Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de cancer colorectal métastatique avec KRAS-wt après échec des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.