

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université de Jijel
Faculté des sciences exacte et des sciences
de la nature et de la vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

جامعة جيجل
كلية العلوم الدقيقة و علوم الطبيعة
والحياة
قسم : البيولوجيا الجزيئية و الخلوية



BC.14/10

Mémoire de fin d'étude

Pour L'obtention du Diplôme des Etudes Supérieures
(D.E.S) en Biologie

Option : Biochimie

Intitulé



**LA PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX
CANCERS**

Jury :

Examineur : BOUTENNOUNE Hanane

Encadreur : BENSEGHIER Salima

Présenté par :

RAHMA Sihem

REZZAGUI Foulla

ZETILI Radia



Année universitaire : 2009/2010

Remerciements

Nous remercions Allah le tout puissant qui nous a donné le courage, la patience et la force pour élaborer ce travail.

Nous tenons à exprimer nos reconnaissances et notre gratitude pour tous ceux qui nous ont aidé et encouragé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire plus particulièrement :

A notre encadreur M^{me} BENSEGHIER Salima qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la préparation de notre mémoire.

Nous remercions également l'examinatrice M^{lle} BOUTENNOUNE Hanane pour avoir accepté de juger ce modeste travail

Nous n'oublions pas l'aide et le soutien de nos familles et de nos amies. Merci à nos parents pour avoir toujours cru en nous.

Merci de nous avoir soutenue dans cette voie, merci de votre présence, de vos encouragements, de vos conseils, merci pour tout

Foulla, Radia et Sihem



Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : généralités sur le cancer

I.1. Définition.....	2
I.2. Historique.....	2
I.3. Origine des cancers.....	2
I.4. les différents types de cancers.....	3
I.5. Génétique et cancers.....	4
I.6. Les principales classes de gènes de cancer.....	4
I.6.1. Les gènes suppresseurs de tumeurs.....	6
I.6.2. Les proto-oncogènes.....	13
I.6.3. Les oncogènes.....	15
I.6.4. Les gènes de maintien de l'intégrité du génome : ou gènes de réparation de l'ADN.....	15
I.6.5. Intégrité chromosomique et tumorigénèse.....	16
I.7. Fréquence des mutations : les principaux cancers héréditaires.....	17
I.8. La cancérogenèse.....	18
I.9. Evolution multiétapes du processus de cancérogenèse.....	18
I.9.1. Initiation.....	18
I.9.2. La promotion.....	19
I.9.3. La progression.....	20
I.10. Oncogènes et cancers.....	21
I.11. Modifications génétiques et immortalité de la cellule cancéreuse.....	22
I.12. Evolution.....	22

Chapitre II : Facteurs de risque des cancers

II.1. Définition des facteurs de risque.....	24
II.2. Les facteurs exogènes.....	24
II.2.1. Les facteurs infectieux.....	24
II.2.2. Les facteurs physiques.....	28
II.2.3. Les facteurs chimiques.....	30
II.3. Les facteurs endogènes.....	35
II.3.1. Les facteurs Hormonaux.....	35
II.3.2. Les facteurs immunitaires.....	36

II.3.3. Les facteurs génétiques.....	37
--------------------------------------	----

Chapitre III : Quelques exemples des cancers héréditaires

III.1. Le cancer du sein.....	44
III. 1.1. Définition.....	44
III. 1.2. Les Différents types de cancer du sein.....	44
III. 1.3. Corrélations génotype-phénotype.....	45
III.1.4. Les tests génétiques de prédisposition aux cancers.....	45
III. 2. Le cancer médullaire de la thyroïde familiale (CMT).....	46
III. 2.1. Définition.....	46
III.2.2. Corrélation phénotype-génotype.....	47
III.2.3. Dépistage du CMT.....	47
III. 3. Cancer colorectal familiale ou héréditaire.....	48
III. 3.1. Les types du cancer colorectal.....	48
III. 3.2. Dépistage.....	50
Conclusion.....	52
Références bibliographiques	53

Liste des abréviations

Abl	: Abelson
APC	: Adenomatous Polyposis Coli
ATM	: Ataxia-Telangiectasia-Mutated
Bcr	: Breakpoint Cluster Region
BRCA	: BReast Cancer
CDK4	: Cycline-Dependent Kinase
CMT	: Le Cancer Médullaire de la Thyroïde familiale
CT	: Calcitonine
EBV	: Ebstein Barr Virus
FAP	: Polypose Adénomateuse Familiale
FCMT	: CMT Familial
HBV	: Le Virus de l'Hépatite B
HCV	: Le Virus de l'Hépatite C
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HNPCC	: Human Non Polyposis Colon Cancer : syndrome de lynch
HPV	: Human Papilloma Virus
MLH1	: MutL Homolog 1
MSH2	: MutS Homolog 2
MYC	: Avian myelocytomatosis virus gene
P53	: Proteine 53
Pg	: Pentagastrine
PH1	: Philadelphie
pRb	: protéine Rb
PTEN	: Phosphatase and TEN sin homolog
Ras	: Retrovirus Associated DNA Sequence
Rb	: Rétinoblastome
RET	: Receptor Tyrosine Kinase gene
SV40	: Simien Virus 40

Figure 1 : Carte génétique du chromosome 17 (le gène TP53)

Figure 2 : Carte génétique du chromosome 11 (le gène ATM)

Figure 3 : Carte génétique du chromosome 13 (le gène Rb)

Figure 4 : Carte génétique du chromosome 10 (le gène PTEN)

Figure 5 : Carte génétique du chromosome 13 (les gènes BRCA2)

Figure 6 : Carte génétique du chromosome 17 (les gènes BRCA1)

Figure 7 : Les gènes ABL et BCR

Figure 8 : Les étapes de la cancérogenèse

Figure 9 : La translocation chromosomique du gène Myc dans le lymphome de Burkitt

Figure 10 : La translocation chromosomique t (9 ; 22)

Figure 11 : Détection d'une mutation du gène BRCA1 par DHPLC

Tableau 1 : Principaux gènes de prédisposition au cancer

Tableau 2 : Fréquences des mutations : les principaux cancers héréditaires

Tableau 3 : Classification histologique des carcinomes mammaires de l'OMS

INTRODUCTION

Au niveau cellulaire, les cancers sont des maladies génétiques puisqu'ils résultent de l'accumulation clonale de lésions dans certains gènes: gènes de suppression tumorale, proto-oncogènes, et gènes impliqués dans les mécanismes de stabilisation de l'ADN. Ces derniers contrôlent essentiellement trois processus biologiques fondamentaux : la prolifération des cellules, la programmation de leur destruction (apoptose) et le maintien de l'intégrité de leur patrimoine génétique. La grande majorité de ces altérations génétiques sont acquises, résultant d'erreurs de replication de l'ADN ou induites par des agents mutagenes (altérations somatiques). Cependant, certains individus portent constitutionnellement, c'est-à-dire dans chaque cellule de leur organisme (y compris dans les cellules de la reproduction, spermatozoïdes ou ovules), une altération génétique conférant un risque accru de transformation maligne.

Les formes héréditaires de cancers sont rares, impliquées dans une petite minonté de l'ensemble des cancers diagnostiqués. Cependant, des gènes de pénétrance tros faible pour générer des formes héréditaires de cancer jouent probablement un rôle dans la majorité des cancers en intervenant un rôle dans la genèse de la majorité des cancers, en intervenant principalement dans la modulation des risques environnementaux. Autant que faire se peut, le point sera fait sur les retombées immédiates et à plus long terme de ces progrès fondamentaux en pratique médicale quotidienne.

L'objectif de notre travail est de présenter les particularités du patrimoine génétique qui augmentent le risque d'être atteint d'un cancer. Les progrès fondamentaux, très rapides dans ce domaine au cours des cinq dernières années, ont abouti à l'identification de la majorité des gènes de prédisposition au cancer à forte pénétrance. Il reçoit de tous ces progrès que la génétique de la plupart des syndromes de prédisposition héréditaire au cancer est remarquablement simple.

Cette approche bibliographique vise à mettre le point sur les principaux gènes intervenants dans l'apparition du cancer. Nous envisagerons également les facteurs de risque du cancer (notamment les facteurs génétiques), et quelques exemples des cancers prédisposés génétiquement : cancer du sein, cancer médullaire de la thyroïde, et le cancer colorectal familial.

I.1. Définition

Le mot cancer (du latin cancer signifiant « crabe ») peut être employé comme un nom propre ou comme un nom commun par exemple : en médecine, le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps. Pour ces deux raisons, le dépistage du cancer doit être le plus précoce possible.

Les facteurs de risques sont internes (génome, mutation), induction par un agent infectieux... et/ou externes (alimentation, irradiation).

Plusieurs types de cancers semblent en augmentation, pour des raisons environnementales ou de modes de vie, ainsi que pour une partie des cas seulement en raison du vieillissement de la population (Scotté et al., 2002; khayat et al., 2005). Les taux de cancers détectés augmentent dans chaque tranche d'âge, une meilleure détection qu'autrefois ayant aussi un rôle dans cette augmentation (Agopian et al., 2009).

I.2. Historique

Les cancers existents sont connus depuis des millénaires. Leurs traces ont été trouvées dans ce qui reste des débuts de l'humanité : ossements ou momies, écrits. A partir d'Hippocrate, leur description reste occasionnelle mais devient plus rigoureuse, d'abord pour des tumeurs superficielles, en particulier du sein, puis pour des tumeurs internes grâce au développement des autopsies qui culmine au XVIII^e siècle avec Morgagni, fondateur de la méthode anatomoclinique, macroscopique (Hoerni et al., 2001).

A la fin du XIX^e siècle, l'observation du cancer bénéficie de l'individualisation de la cellule et des débuts de la microscopie courante. Leur fréquence augmente comme une conséquence du vieillissement de la population dans les sociétés occidentales. Elle s'impose au début du XX^e siècle et, après la peste et la vérole, va les installer dans un statut de fléau social (Hoerni et al., 2001). A la fin de ce siècle, leur connaissance profite principalement de l'essor de l'épidémiologie, de la virologie, de l'immunologie et de la génétique, grâce aux méthodes de biologie moléculaire.

I.3. Origine des cancers

Environ 15% des cancers humains peuvent être associés à des agents infectieux. Cela peut être des virus (HBV et cancer du foie, HPV et cancer du col de l'utérus, EBV et lymphome de burkitt); plus rarement des bactéries (*Helicobacter* et cancer gastrique) ou encore plus rarement des parasites (schistosomes et cancer du foie). Dans tous ces cas, outre l'infection; on trouve également des altérations d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs. L'agent infectieux n'intervient qu'à une étape du processus de transformation cellulaire (Agopian et al., 2009). L'origine des altérations qui modifient les oncogènes et les gènes suppresseurs est multiple. On les classe généralement en deux grandes catégories, exogène et endogène :

❖ L'origine exogène correspond à toutes les expositions environnementales auxquelles un organisme est soumis. Cela va du tabac aux ultraviolets du soleil en passant par l'amiante, les radiations gamma; l'alcool et de nombreuses autres substances auquel un individu est exposé volontairement ou involontairement. Elles peuvent agir directement au niveau de notre ADN et provoquer des altérations comme certaines molécules dans le tabac ou les ultraviolets ou

provoquer des états inflammatoires favorisant l'apparition de cellules cancéreuses (alcool) (Agopian et al., 2009).

❖ Les altérations d'origine endogène sont provoquées en partie par des molécules issues de notre métabolisme comme les espèces réactives à l'oxygène. Chaque jour notre ADN subit dans la très grande majorité des cassures, celles-ci sont réparées de manière très efficace. Néanmoins, il suffit d'une défaillance dans la réparation d'un gène important pour déclencher ou continuer un processus de transformation cellulaire. Des travaux récents suggèrent que les systèmes de réparation de l'ADN ont une efficacité qui diminue avec l'âge (Agopian et al., 2009).

En 2000, Weinberg et Hanahan ont suggéré que la transformation cellulaire passe par l'acquisition d'au moins six propriétés :

- Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération. Les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier. Les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal.
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs
- Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée. En cas de stress ou d'anomalie ne pouvant pas être éliminée, une cellule normale se suicide en utilisant l'apoptose. Les cellules tumorales ont inactivé tous ces mécanismes pour mieux survivre.
- Capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire, limite de Hayflick), après quoi elle cesse de pouvoir se diviser. Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement active dans toutes les cellules cancéreuses (Agopian et al., 2009).
- Capacité de susciter l'angiogénèse: les cellules tumorales (et la tumeur) ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'oxygéner la tumeur.
- Acquisition d'un pouvoir invasif. Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase).

I.4. les différents types de cancers

On distingue généralement :

- Les carcinomes : cancer d'un épithélium, c'est-à-dire une surface composée uniquement de cellules.
- Les sarcomes : cancer proliférant dans des tissus conjonctifs comme les os.
- Les cancers hématopoïétiques : cancer des cellules sanguines.

On peut les classer selon les organes touchés, avec par exemple types de cancer: le cancer du sein, le cancer du colon, le cancer du pancréas, le myélome multiple (cancer de la moelle osseuse), les leucémies (cancers du sang), le sarcome de Kaposi (cancer des vaisseaux sanguins), lymphomes (Maladie de Hodgkin et Lymphomes non-Hodgkinien), le cancer des testicules.

Il existe presque autant de sources de cancer que de tissus dans l'organisme. Certains sont toutefois plus fréquents que d'autres (Agopian et al., 2009).

I.5. Génétique et cancers

Les cancers sont des pathologies génétiques c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes. Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne se présentent que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas

eux-mêmes héréditaires, seul un terrain plus ou moins favorable pouvant l'être. Les cancers familiaux (10% des cancers humains) sont associés à une altération constitutionnelle (ou germinale) d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de l'organisme, gamètes incluses. Elle peut être transmise à la descendance (Agopian et al., 2009).

I.6. Les principales classes de gènes de cancer

Les gènes du cancer peuvent être classés en trois catégories principales : ceux qui inhibent normalement la prolifération cellulaire (gènes suppresseurs de tumeurs), ceux qui activent la prolifération (oncogènes), et ceux qui participent à la réparation de l'ADN (tableau 1) (Sobol et al., 1999).

Tableau 1: Principaux gènes de prédisposition au cancer (Lidereau et al., 2000)

Syndromes	Localisations	Gènes
Ataxie-telangiectasie	11q	<i>ATM</i>
Naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin)	9q	<i>PTCH</i>
Maladie de Cowden	10q	<i>PTEN</i>
Syndrome de Lynch ou HNPCC	2p 3p 2q 7q	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>PMS1</i> <i>PMS2</i> <i>MSH6</i>
Syndrome de Li-Fraumeni	17p	<i>TP53</i>
Poypose colique familiale	5q	<i>APC</i>
Melanome familial	9p 12q 1p	<i>P16</i> <i>CDK4</i>
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)	11q	<i>NEM 1</i>
NEM 2A, NEM 2B, et cancer médullaire de la thyroïde familial	10q	<i>RET</i>
Neurofibromatosis type 1 (maladie de Recklinghausen)	17q	<i>NF1</i>
Neurofibromatosis type 2 (neurinome bilatéral de l'acoustique)	22q	<i>NF2</i>
Cancer du Rein familial (carcinoma papillaire)	7q	<i>MET</i>
Retinoblastome familial et sarcome	13q	<i>RB1</i>
Sclerose tubéreuse de Bourneville de type 2	16p	<i>TSC2</i>
Cancers du sein et de l'ovaire familiaux	17q 13q	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>
Syndrome de Reifenstein et cancer du sein chez l'homme	Xq	<i>AR</i>
Maladie Von Hippel Lindau	3p	<i>VHL</i>
Syndrome W.A.G.R. et tumeur de Wilms	11p	<i>WT</i>

I.6.1. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes codent pour de protéines qui participent principalement soit au contrôle négatif du cycle cellulaire, soit au contrôle positif de l'apoptose (protéines pro-apoptiques), soit aux travaux de réparation de l'ADN (gènes mutateurs). La perte de l'activité de ces gènes suppose généralement l'inactivation successive des deux allèles des gènes qui résulte le plus souvent de la mutation inactivatrice d'un allèle associée à la perte de l'autre allèle. Dans la plupart des cas, la mutation inactivatrice est une mutation non-sens ou une délétion ou une insertion qui aboutit à la synthèse d'une protéine instable ou tronquée (pRb, BRCA1, APC) ou une mutation faux-sens qui aboutit à la synthèse d'une protéine où un seul acide amine est substitué (p53) (Moussard, 2005).

La perte de l'autre allèle provient d'une délétion plus ou moins étendue du chromosome avec perte d'hétérozygotie au niveau des gènes adjacents. Typiquement, une mutation survient dans la lignée germinale, l'autre dans la lignée somatique. Les principaux gènes suppresseurs de tumeur sont les gènes codant pour la protéine Rb, la protéine p53, la protéine APC et les gènes mutateurs (Moussard, 2005).

I.6.1.1. Le gène TP53

Le gène TP53 est localisé sur le bras court du chromosome 17 (figure 1). Les mutations germinales du gène TP53 sont dominantes. La pénétrance de ces mutations est de 50% à 50 ans. Ce gène code pour une phosphoprotéine nucléaire de 53kDa (Jauzein, 2010).

La p53 est un facteur transcriptionnel qui inhibe la croissance cellulaire en réponse aux lésions de l'ADN, à l'activation des oncogènes, à l'hypoxie et à la perte des contacts cellulaires normaux (Michalowski, 2006). Elle limite la croissance cellulaire par l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire dans les phases G1et /ouG2, de la sénescence ou de l'apoptose (Michalowski, 2006). En fait, p53 joue un rôle central dans la réponse au stress et empêche la tumorigénèse (Michalowski, 2006).

En tant que facteur de transcription, la protéine p53 peut interagir avec de nombreux autres gènes qui contribuent au contrôle de cycle cellulaire. Par exemple, p53 se lie au promoteur du gène CDK1A dont la protéine p21 est un inhibiteur des CDK (Cycline-Dependent Kinase), qui bloque l'inactivation par CDK4 de pRb. Ce phénomène interrompt le cycle cellulaire en phase G, avant que la réplication de l'ADN ne se produise au cours de la phase S permet de disposer d'un certain temps pour la réparation de l'ADN endommagé. Si l'ADN de la cellule est sévèrement altéré, peut alors induire la mort cellulaire programmée (apoptose). Cette réponse est plus probable si la voie de pRb entraînant l'arrêt du cycle cellulaire n'est pas fonctionnelle. Si elle ne peut pas arrêter le cycle cellulaire pour la réparation des lésions, la protéine p53 "choisira" la mort cellulaire en interagissant avec les gènes participant à la voie de l'apoptose (par exemple PTEN, BAX: Bcl₂ associated x protein). Lorsque le gène TP53 est muté, les cellules possédant un ADN endommagé peuvent échapper à la fois à la réparation et à la destruction, et la poursuite de la réplication de cet ADN altéré conduira à la formation de tumeurs (Jorde, 2004). La p53 est inactivé de façon biallélique dans un cancer sur deux (Moussard, 2005).

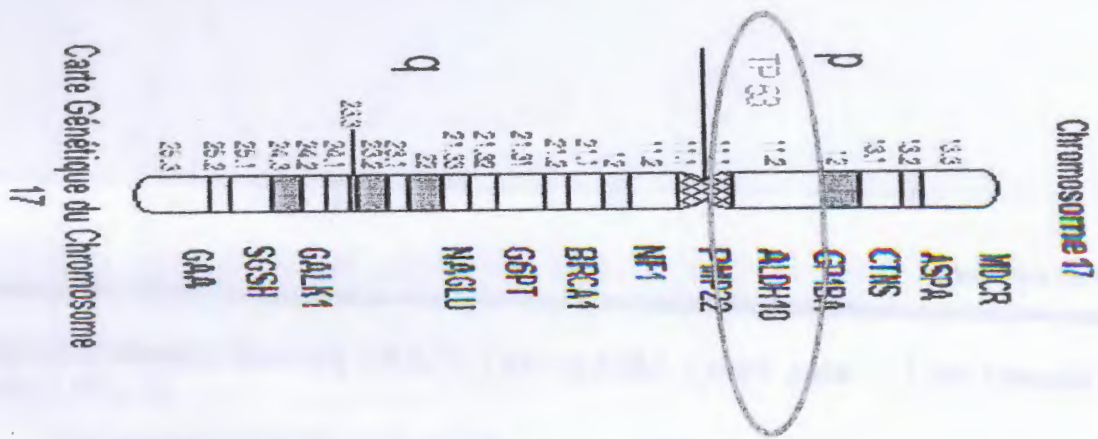


Figure 1: Carte génétique du chromosome 17 (le gène TP53) (Jauzein, 2010)

Le gène TP53 est inactivé dans plus de la moitié des cancers, le gène TP53 est perdu ou muté au niveau somatique dans 60%. Des cancers sporadiques humains, tels que les cancers du colon, du poumon, du sein, du foie, de l'œsophage, du cerveau, de la prostate, de la vessie, et dans certaines leucémies. En outre des mutations constitutionnelles dans ce gène ont été trouvées chez des sujets présentant un syndrome de Li-Fraumeni, une forme très rare de cancer héréditaire où les malades présentent un cancer solide atteignant l'un des tissus suivant : sein, cerveau, os, corticosurrénale, ou une leucémie. Dans le tissu tumoral de cancer colique sporadique, une perte des deux allèles normaux de TP53 (délétion sur un chromosome, mutation sur l'autre) est fréquemment observée. Cette réduction à l'homozygotie va dans le même sens que celui du rétinoblastome. Les mutations au locus TP53 sont récessives, ce que l'on attend normalement d'un gène suppresseur de tumeur. Cependant certains allèles peuvent exercer un effet transformant dominant, ce qui a conduit à l'erreur initiale de classification de TP53 déjà mentionnée (Kaplan et Delpech, 2007).

I.6.1.2. Le gène ATM (Ataxia-telangiectasia-mutated)

Le gène ATM s'étend sur environ 150kb d'ADN génomique sur le locus 11q22-23, contient 66 exons et produit un transcrit épissé de 13kb (McKinnon, 2004) qui code pour la protéine ATM. ATM fait partie de la superfamille des PI-3-kinases, possédant un domaine catalytique conservé similaire à la PI-3-kinase à son extrémité carboxy-terminale. La différence est que ATM est d'avantage une protéine kinase qu'un lipide kinase, La protéine ATM possède 3056 acides aminés pour un poids de 350 kDa. C'est une sérine thréonine kinase détectable dans tous les tissus, mais plus fortement au niveau de la rate, du thymus, des testicules et des cellules de Purkinje. Son expression est nucléaire chez les fibroblastes, les lymphocytes et les cellules gonadiques tandis qu'elle est plutôt localisée dans le cytoplasme chez les cellules de Purkinje et les cellules endothéliales (Bott et al., 2006).

La protéine ATM est activée suite à une cassure double-brin dans l'ADN, bien que des signaux ne causant pas de cassure double-brin peuvent également l'activer (UV, oxyde nitrique, privation de nutriments). Lorsque ce type de cassure survient dans l'ADN, le complexe MRN (Mre11/Rad50/Nbs1) est recruté au site d'ADN endommagé et recrute à son tour la protéine ATM. Celle-ci, présente normalement dans la cellule sous forme de dimère inactif, s'auto-phosphoryle au niveau de la sérine 1981, entraînant une dédimérisation et une activation d'ATM. Elle phosphoryle ensuite H2AX, une variante de la famille des histones, qui recrute au site d'ADN endommagé plusieurs protéines qui sont subséquentement phosphorylées par ATM, dont

Le gène Rb est localisé sur le chromosome 13, la protéine pRb est le répresseur transcriptionnel du facteur de transcription EF_2 qui contrôle le point de restriction du cycle cellulaire (Moussard, 2005), cette protéine pRb est active lorsqu'elle est relativement peu phosphorylée, mais elle subit un rétrocontrôle négatif lorsqu'elle est phosphorylée par des kinases dépendantes des cyclines (CDK, Cyclin-Dépendant Kinases) juste avant la phase S du cycle cellulaire. Dans son état actif hypophosphorylé, la protéine pRb se lie aux membres du complexe de transcription EF_2 , et inactive celui-ci. L'activité du complexe EF_2 est nécessaire pour que la cellule évolue vers la phase S, et son inactivation par la protéine pRb interrompt le cycle cellulaire. La protéine pRb sert par conséquent de « frein » au cycle cellulaire, qui ne se déroule normalement que lorsque pRb est inactivé, par l'intermédiaire de sa phosphorylation par les CDK. Elle peut être réactivée ultérieurement au cours du cycle cellulaire lorsque des groupements phosphate sont éliminés (Jorde et al., 2004). Cependant, des mutations avec perte de fonction du gène Rb et, dans certains cas, une hyperméthylation de sa région 5' conduiront à une inactivation permanente. En l'absence de ce frein au cycle cellulaire, la cellule peut effectuer de nombreuses divisions non contrôlées (Jorde et al., 2004).

pRb est inactivée de façon biallélique dans plus de un cancer sur trois (les rétinoblastomes)(Moussard, 2005).

- La forme héréditaire (70% des tumeurs) bilatérale (ou unilatérale mais multifocale) présente une mutation inactivatrice de pRb (mutation germinale héritée d'un parent porteur de la tare ou survenue de novo dans l'un des gamètes parentaux) et une perte d'hétérozygotie au niveau du deuxième allèle (mutation somatique acquise au niveau des cellules tumorales) (Moussard, 2005).

- La forme sporadique (30% des tumeurs) unilatérale, présente une mutation inactivatrice indépendante de chaque allèle (deux mutations somatique acquise successivement au niveau des cellules tumorales) (Moussard, 2005).

pRb est inhibée par la protéine E7 du papillomavirus humain à haut risque (type HBV16 présent dans plus de 50% des cancers du col de l'utérus) (Moussard, 2005).

Des mutations avec perte de fonction et d'autres facteurs inhibiteurs peuvent également conduire à un cycle cellulaire non régulé. Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeur codent pour des inhibiteurs des CDK qui inactivent le CDK, et, par conséquent, les empêchent de phosphoryler les protéines cible, comme Rb (Jorde et al., 2005).

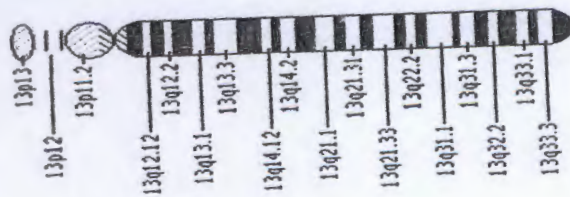
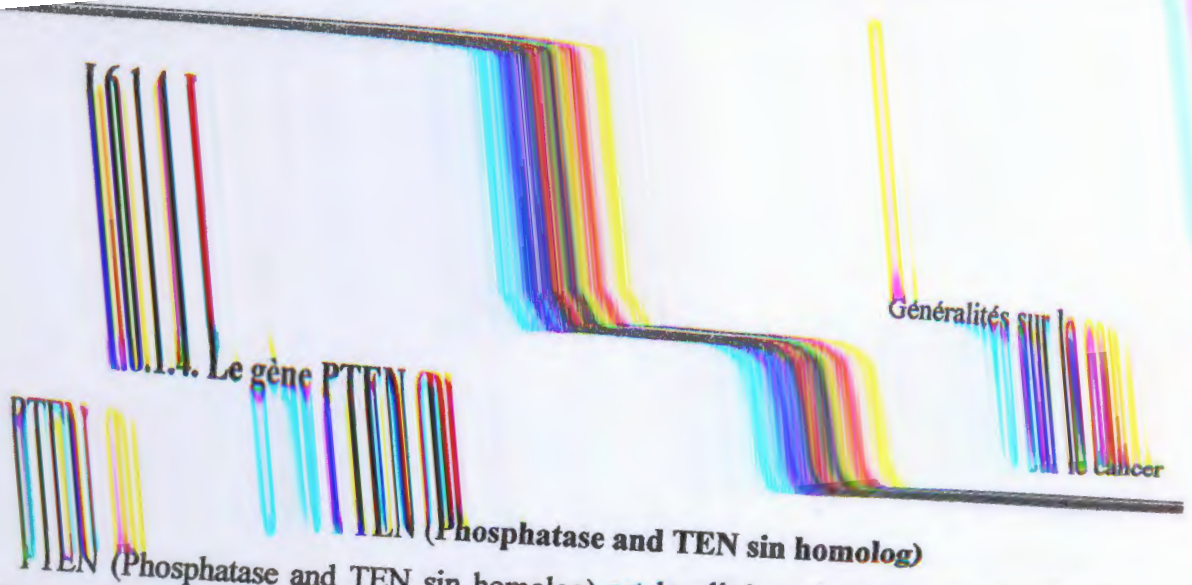


Figure 3: Carte génétique du chromosome 13 (le gène Rb) (A service of the U.S. National Library of Medicine, 2009)



Le gène **PTEN** (Phosphatase and TEN sin homolog) est localisé sur le chromosome 10 est un gène suppresseur de tumeur très fréquemment muté dans des tumeurs malignes dont l'incidence est enlevée dans la population générale (figure 4) (Eng, 2003). Ce gène comprend neuf exons et s'étend sur 120000 pb. Sa séquence codante produit une protéine de 403 acide aminés, c'est un gène impliqué dans le contrôlé tumoral, il participe à la régulation du cycle de division cellulaire en empêchant les cellules de se diviser trop rapidement et de façon incontrôlé (Mutter et al., 2000).

La protéine enzymatique issue de ce gène est une phosphatase exprimée dans la grande majorité des cellules du corps humain. Plusieurs mutations somatiques sont retrouvées dans le cancer de l'endomètre et les formes pré-cancéreuses du cancer de l'endomètre. Cette enzyme dephosphoryle les phosphatidylinositol (3, 4,5) triphosphate (PI (3, 4,5) P3), l'IP (1-3-4-5)₄ ainsi que diverses protéines. Son action est notamment antagoniste de la phosphatidylinositol 3'-kinase (PI3-kinase ou PI3k) (Butler et al., 2005).

Les mutations pathologiques de ce gène sont du syndrome des Hamartomes par mutation du gène PTEN. Des mutations sont aussi retrouvées dans les formes adultes de la maladie de Lhermitte- Duclos. Des mutations somatiques de ce gène ont été retrouvées dans 20%des individus associant une macrocéphalie et un autisme (Butler et al., 2005). Des mutations germinales de ce gène sont aussi responsables de syndromes héréditaires, en particulier de la maladie de Cowden caractérisée par une forte prédisposition aux cancers (Eng, 2003).

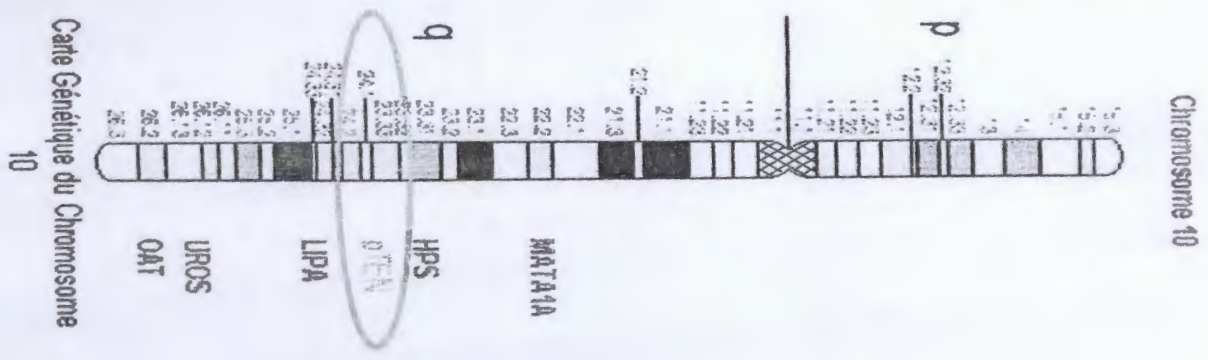


Figure 4 : Carte génétique du chromosome 10 (le gène PTEN) (Jauzein, 2010)

L6.1.5. Les gènes BRCA (BREast Cancer)

Les gènes **BRCA** sont des gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, mais aussi du testicule, du thymus, entre autres. Ils se transmettent selon le mode autosomique dominant; c'est-à-dire que la présence d'un seul exemplaire muté augmente les risques d'apparition d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Ces gènes sont de très grande taille présentant de grandes similitudes. Ils codent pour des protéines dont la séquence a été peu conservée durant l'évolution:

C'est un très grand gène formé de 10275 nucléotides qui a été découvert en novembre 1995 (Heron, 2009).

On connaît actuellement plus de 8000 mutations du gène BRCA1 et 200 du gène BRCA2 (Heron, 2009). Leur fonction est encore mal connue. Ils interviendraient dans le contrôle de la prolifération des cellules mammaires sous l'influence de stimulations hormonales. Ils auraient des propriétés d'activation de la transcription d'autres gènes et participeraient à la formation de complexes multiprotéiques. Ils seraient impliqués également dans les phénomènes d'apoptose et de contrôle de l'intégrité du génome (Lidereau et al., 2000; Sobol et al., 1999). Seule une partie des mutations de ces gènes accroissent le facteur de risque de cancer. Les mutations du BRCA2 (1 femme sur 1460) sont retrouvées plus fréquemment que les mutations du BRCA1 (1 femme sur 1960) (John et al., 2007). Ces mutations entraînent, outre le sur risque de cancer du sein, un sur risque de cancer de l'ovaire (John et al., 2007).

La prévalence de ces mutations reste faible chez les patients ayant un cancer du sein (moins de 4% pour BRCA1, même si elle est double chez les juives ashkénazes) (Antoniu et al., 2003). L'évolution des cancers porteurs de mutation sur BRCA1 varie suivant les études: aggravation pour certains ou gravité similaire pour les porteuses de mutations sur BRCA2 ou non-porteuse de mutations (Robson et al., 2004 ; Rennert et al., 2007).

Plus récemment, en février 2002, des chercheurs australiens ont découvert le gène BRCA3. 60% des femmes porteuses de l'une des deux mutations de ce gène développeront un cancer du sein avant 70 ans. Avec cette découverte; un test de dépistage pourrait prochainement voir le jour (Heron, 2009).

I.6.6.5.1. Le rôle de BRCA1 et BRCA2

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui agissent comme des gardiens du génome. Les mutations germinales sont autosomales, et la mutation d'un seul allèle est suffisante pour accroître la susceptibilité. Mais, les tumeurs n'apparaissent que lorsque le second allèle est altéré (mutation somatique). BRCA1 et BRCA2 contrôleraient la régulation du cycle cellulaire et de la réparation d'ADN à travers une interaction avec p53 (Negural et al., 2007). La caractérisation des anomalies protéiques produites par les anomalies des gènes n'est pas toujours facile à démontrer. Certaines anomalies ont été surtout retrouvées chez les femmes juives Ashkénazes (Negural et al., 2007).

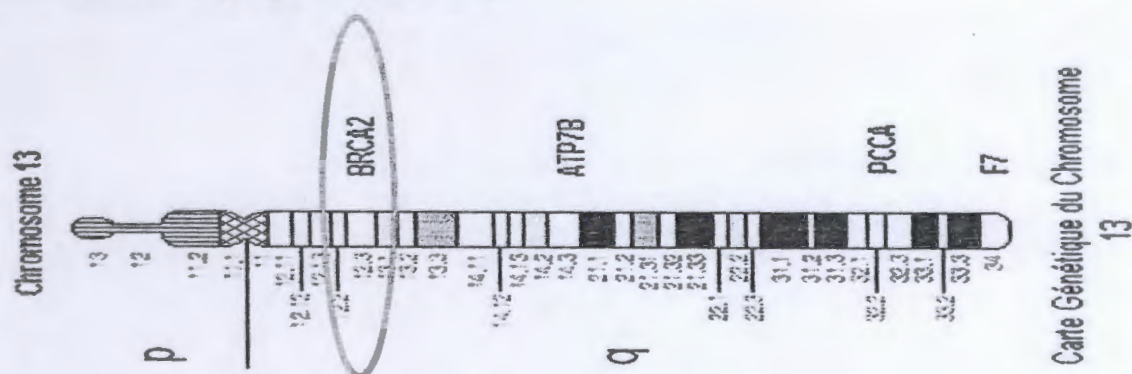


Figure 5 : Carte génétique du chromosome 13 (le gène BRCA2) (Jauze

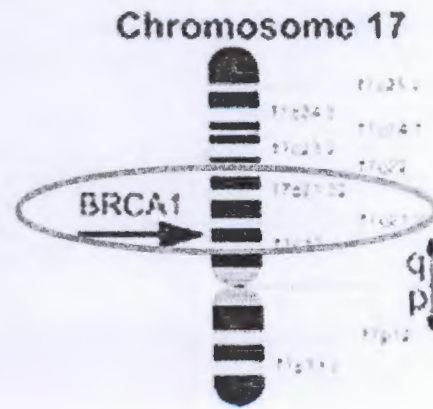


Figure 6: carte génétique du chromosome 17 (le gène BRCA1) (Jauzein, 2010)

I. 6.1.6. Le gène APC (*Adenomatous Polyposis Coli*)

Le gène APC est un gène suppresseur localisé sur le bras long du chromosome 5q. Il intervient à l'état normal dans la dégradation intracellulaire des caténines. Ce gène est muté dans le syndrome de Gardner ou polypose adénomateuse colique familiale, caractérisé par un risque élevé de cancer colorectal. Sa mutation entraîne l'accumulation de B-caténines dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Dans le noyau, elles forment un complexe avec le facteur de transcription Tcf qui va activer des gènes de croissance et de prolifération cellulaire, *c-Myc* par exemple). Il est muté dans 80 % des cancers du côlon (Bosset et Rouanet, 2005 ; Moussard, 2005).

La protéine APC est impliquée dans le contrôle négatif de la B-caténine ; cette dernière molécule intervient à la fois dans la voie de signalisation du facteur de croissance Wnt qui participe notamment à l'activation du facteur de transcription Myc, et dans l'adhésion cellulaire en interagissant avec les cadhérines qui jouent un rôle essentiel dans l'ancrage membranaire du cytosquelette (Moussard, 2005).

I. 6.2. Les proto-oncogènes

Les proto-oncogènes sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire (les accélérateurs). Ils deviennent hyperactifs et leur modification (en oncogène) est dominante car il suffit qu'une des deux copies du gène soit modifiée.

Plus de 100 proto-oncogènes ont été identifiés actuellement. Les plus connus sont les gènes Ha-ras, myc, ou abl (Agopian et al., 2009).

I.6.2.1. Le gène RET (Receptor Tyrosine Kinase gene)

Le gène RET est localisé sur le chromosome 10, initialement identifié par une étude de transfection, code pour un récepteur tyrosine qui comprend un domaine récepteur extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine à activité tyrosine kinase intracellulaire. La protéine RET participe à la migration embryonnaire des cellules de la crête neurale, et elle est normalement activée par un complexe constitué du facteur neurotrophique, dérivé d'une lignée de cellule gliales (GDNF) et d'un corécepteur appelé GFR_α. La protéine RET interagit avec plusieurs voie de transduction du signal, notamment la voie RAS (Jorde et al., 2004).

Le gène RET fournit l'exemple d'une extraordinaire hétérogénéité allélique. Des mutations avec perte de fonction de ce gène produisent des anomalies du développement embryonnaire de l'intestin (Jorde *et al.*, 2004).

I.6.2.2. Le gène *abl* (Abelson)

Le gène *abl* est un très long gène de 230 kb situé sur le chromosome 9 (avec son extrémité 5' vers le centromère). Il contient 11 exons, codant pour une protéine de type tyrosine kinase (non récepteur), de 145 kDa (figure 7a). Elle est exprimée de façon ubiquitaire (exprimée dans tous les tissus) et retrouvée tant dans le noyau que dans le cytoplasme, cette protéine est l'homologue de l'oncogène *v-abl* du virus leucémogène murin Abelson. L'activité tyrosine kinase constitutive de la protéine ABL est un élément essentiel de la fonction leucémogène de la protéine de fusion BCR-ABL. Contrairement à la protéine ABL dont la fonction est étroitement régulée, la protéine de fusion BCR-ABL interfère avec des processus cellulaires normaux comme la prolifération, l'adhérence et l'apoptose en activant des voies de transduction du signal de façon autonome. (Etienne, 1999 ; Deiniger *et al.*, 2000; Rochant *et al.*, 2001; Hernandez, 2004).

I.6.2.3. Le gène *bcr* (Breakpoint Cluster Region)

Le gène *bcr* est un long gène situé sur le chromosome 22 (avec son extrémité 5' vers le centromère), formé de plusieurs exons, s'étendant sur une longueur d'environ 90 kb (figure 7b). Il est normalement transcrit en donnant 2 mRNA de 4,5 kb et 6,7 kb (selon le signal de polyadénylation utilisé) (Etienne, 1999). Ce gène code une protéine cytoplasmique de 160kDa, intervient dans les signaux cellulaires, les fonctions biologiques normales de cette protéine sont encore mal connues, comme la protéine ABL, elle est exprimée de façon ubiquitaire (Marina, 2007; Deiniger *et al.*, 2000; Rochant *et al.*, 2001).



Figure 7: Les gènes ABL et BCR (Université Louis Pasteur, 2006)

I.6.2.4. Les gènes Ras (Retrovirus Associated DNA Séquence)

Les gènes Ras ont été découverts à partir de rétrovirus causant des sarcomes murins (*rat sarcoma virus*). Ces gènes interviennent dans la régulation de la croissance cellulaire. Trois familles distinctes ont été identifiées: H-Ras et K-Ras à partir de leurs homologues murins et N-Ras à partir de lignées de neuroblastome. Ces gènes codent une famille de protéines membranaires de 21 kDa, puis un radical hydrophobe est ajouté sur la partie C-terminale de la protéine par une farnésyl-transférase, lui permettant de s'ancrer sur la membrane cytoplasmique. Les protéines Ras sont présentes sous deux formes: actives avec une molécule de GTP et inactive quand le GTP est hydrolysé en GDP. Quand Ras est activée, sa fonction GTPasique entraîne une désactivation automatique, limitant donc son action sur la croissance cellulaire (Lena et al., 2009).

Les mutations oncogéniques de Ras surviennent dans près de 30% de tous les cancers humains. Les mutations de K-Ras se retrouvent fréquemment dans les cancers pulmonaires à petites cellules, les cancers du pancréas et du colon ; les mutations H-Ras sont fréquentes dans les cancers de la vessie, du rein et de la thyroïde ; les mutations de N-Ras sont mise en évidence dans les neuroblastomes, les mélanomes, le carcinome hépatocellulaire et les hémopathies malignes (Courby, 2005).

I.6.2.5. Le gène Myc

Myc (*c-myc*) est un proto-oncogène qui est surexprimé dans les cancers humains. Quand il est soumis à des mutations ou à une surexpression, il stimule la prolifération des cellules et se conduit comme un oncogène. Le gène Myc produit un facteur de transcription qui régule l'expression de 15% de tous les gènes en se liant aux séquences *Enhancer Box* (les E-boxes) et en recrutant des enzymes capables d'acétyler les acides aminés lysine des histone (*histone acetyltransferase*). Myc appartient à la famille de facteur de transcription myc, qui contient aussi les gènes *n-myc* et *l-myc*

Le gène Myc fut découvert pour la première fois chez des patients atteints du lymphome de Burkitt. Dans cette maladie, des cellules cancéreuses sont sujettes à des translocations de chromosomes, en particulier sur le chromosome 8 humain en clonant les parties des chromosomes fusionnés, il a été mis en évidence un gène qui était similaire à l'oncogène viral myélocytes (*v-myc*). C'est pour cela que ce nouveau gène cellulaire fut nommé *c-Myc* (Dang et al., 2007; Dominguez-Sola et al., 2007).

I.6.3. Les oncogènes

Une deuxième catégorie de gènes susceptibles de provoquer des cancers a été désignée par le terme d'oncogènes ou « gènes cancérogènes ». La plus part des oncogènes proviennent de proto-oncogènes, qui sont des gènes appartenant aux quatre éléments régulateurs fondamentaux de la croissance normale des cellules. Lorsqu'une mutation se produit dans un proto-oncogène, celui-ci se transforme en oncogène, un gène dont le produit constamment actif peut induire une dérégulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. Lorsqu'une cellule passe d'une croissance régulée à une croissance non régulée, elle est dite transformée (Jorde et al., 2004).

Contrairement aux gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes sont généralement dominants au niveau cellulaire : une seule copie d'un oncogène muté suffit pour participer au processus à étapes multiples de l'évolution maligne. Alors que les gènes suppresseurs de tumeurs sont généralement désactivés par des mutations avec perte de fonction, les oncogènes sont généralement activés par des mutations avec gain de fonction (Jorde et al., 2004).

Les oncogènes soient fréquemment mis en évidence dans les tumeurs sporadiques, les mutations germinales d'oncogènes à l'origine de syndromes cancéreux héréditaires sont peu fréquentes (Jorde *et al.*, 2004).

I.6.4. Les gènes de maintien de l'intégrité du génome : ou gènes de réparation de l'ADN

Il existe dans les cellules des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'AD. L'orsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire (Jorde *et al.*, 2004).

I.6.4.1. Les gènes MMR: (hMLH1, hMSH2 et hMSH6) (human MutL Homolog Human)

Parmi les différents gènes impliqués dans la réparation de l'ADN on a: les gènes MLH1 et MSH2, qui sont localisés respectivement en 2p15-p16, 3p21-p23. Ils sont responsables de plus de la moitié des cancers rectocoliques héréditaire (Jorde *et al.*, 2004).

Les gènes hMLH1 (16 exons) et hMSH2 (16 exons) (éventuellement hMSH6), ces deux gènes représentent environ 90% des mutations causales (Lamoril, 2006).

Les mutations dans les gènes codants pour hMLH1 et hMSH2 représentent respectivement 34 et 42% des mutations responsables du syndrome de Lynch (Lamoril, 2006). Les mutations dans le gène codant pour MSH6 représentent 5 à 10% des syndromes de Lynch et semblent plus fréquemment associées au cancer de l'endomètre et moins fréquemment à une instabilité de microsatellites (Lamoril, 2006).

I.6.5. Intégrité chromosomique et tumorigénèse

Les cellules tumorales sont caractérisées généralement par des mutations répandues, des cassures chromosomiques et une aneuploïdie. Cette situation, désignée par le terme d'instabilité génomique, contribue à la tumorigénèse dans la mesure où des mutations et des anomalies chromosomiques peuvent activer des oncogènes ou désactiver des gènes suppresseurs de tumeurs. L'instabilité génomique peut survenir à la suite de l'altération des protéines nécessaires aux divisions cellulaires normales ou des protéines responsables de la réparation de l'ADN (Jorde *et al.*, 2004). Ces anomalies sont, à leur tour, la conséquence de mutations. Parfois, ces mutations sont héréditaires conduisant à des syndromes de cancers héréditaires relativement rares. Plus fréquemment; elles surviennent dans des cellules somatiques et contribuent au développement des tumeurs communes sporadiques (Jorde *et al.*, 2004).

Il existe un certain nombre de voies par lesquelles les différents types d'instabilité génomique peuvent donner naissance à des cancers. Certains cancers du sein sont provoqués par une réparation incorrecte des ruptures qui se produisent dans l'ADN double brin (par exemple à la suite d'une exposition à des rayonnements) (Jorde *et al.*, 2004).

Une forme héréditaire du cancer du colon, peut provenir d'une réparation incorrecte des mésappariements d'ADN (ainsi nommés parce que des mutations ponctuelles peuvent conduire à la formation d'une molécule d'ADN dans laquelle les paires de bases ne sont pas complémentaires l'une de l'autre : ce qui constitue un « mésappariement ») (Jorde *et al.*, 2004).

Le xeroderma pigmentosum ; une affection héréditaire caractérisée notamment par de multiples tumeurs cutanées, provient d'un dysfonctionnement du mécanisme d'excision/réparation de nucléotides (Jorde et al., 2004).

Des anomalies des protéines responsables de la séparation des chromosomes au cours de la mitose (par exemple des fibres du fuseau) peuvent donner naissance à des aneuploïdies multiples généralement observées dans les cellules tumorales. Une aneuploïdie peut contribuer à la tumorigénèse ou à une délétion des gènes suppresseurs de tumeurs (Jorde et al., 2004)

I.7. Fréquence des mutations : les principaux cancers héréditaires

Tableau 2: fréquence des mutations: les principaux cancers héréditaires (Serre et al., 2002)

Nom de syndrome	Principaux sites tumoraux	Principaux aspects de la prise en charge	Fréquence estimée des porteurs dans la population générale (G) et parmi les cas de cancers (C)	Gène (S) identifié (S)
Syndrome HNPCC**	Colon, endomètre	Coloscopie biennal dès 25 ans, surveillance de l'endomètre dès 30 ans	(G) 1/500, (C) 1/20	<i>hMLH1</i> , <i>hMSH2</i> , (<i>hMSH6</i>)
Cancer du sein	Sein, ovaire	Mammographie dès 30 ans ovariectomie entre, 35 et 50 ans ; option mammectomie	(G) 1/500, (C) 1/30	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>
Néoplasie Endocrinienne Multiple type 2	Carcinome médullaire Thyroïde, phéochromocytome	Dosage calcitonine, Thyroïdectomie totale	(G) 1/30000 à 1/40000, (C) 1/10 à 1/20	<i>RET</i>
APC	Colon	Coloscopie dès 10 ans	(G) 1/8000, (C) 1/100	<i>APC</i>
Cowden, Banayan-Zonana	Sein, thyroïde	Mammographie, Echographie Thyroïde	(G) 1/50000 à 1/100000	<i>PTEN</i>
Li-Fraumeni	Sarcome, Sein, SNC surrénale	Examen clinique, imagerie guidée par la clinique	(G) 1/30000, (C) 1/100 sarcomes enfant	<i>P53</i>
Ataxie Téléangiectasie	Hémopathie, Troubles neurologiques	Surveillance hématologique, Adaptation du traitement, Conseil Génétique	(G) 1/40000 à 1/300000	<i>ATM</i> , <i>hMRE11</i> Caryotype

transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou à l'altération de fonction d'un gène suppresseur de tumeur. Elle confère à la cellule la capacité de se multiplier de façon autonome, mais cette potentialité peut rester très longtemps inapparente (éventuellement jusqu'à la fin de la vie) car elle ne s'exprime que quand d'autres lésions sont apparues dans la cellule initiée au cours de la seconde étape (promotion) qui est le résultat de l'action des promoteurs lesquels soit stimulent la prolifération cellulaire, soit altèrent la signalisation entre les cellules. Berenblum avait utilisé dans ce but les esters de phorbol qui ne sont pas génotoxiques, mais qui perturbent la communication intercellulaire (Tubiana, 2009).

La promotion est efficace quel que soit le délai après l'apparition de DMBA, même s'il est très long. L'étude de leucémie de l'enfant chez des jumeaux homozygotes a confirmé l'existence de deux étapes distinctes (Tubiana, 2009).

Dans ce cas, c'est la même cellule qui est à l'origine de la leucémie des deux jumeaux, l'initiation d'une cellule étant survenue chez l'un des deux jumeaux in-utero et une cellule de ce clone étant passée par la circulation sanguine d'un jumeau à l'autre. Or la leucémie apparaît chez les deux enfants à des âges différant, avec des écarts qui peuvent atteindre une dizaine d'années, sans doute parce que la promotion qui a précédé l'émergence clinique s'est faite de façon différente (Tubiana, 2009).

La distinction des deux phases, initiation et promotion, suggérée par les expériences de Berenblum (1950), a été confirmée par les études *in vitro* de Kennedy et Little (1984). Ils ont irradié des cellules, ensuite les ensemencer en nombres variables sur boîte de pétri, les laissant aller à confluence : puis, ils ont compté le nombre de clones de cellules transformées, s'attendant à ce que ce nombre dépende du nombre de cellules irradiées ensemencées. En fait, il ne varie pas avec lui mais avec le nombre de mitoses : ce qui montre que la prolifération des cellules ensemencées a un rôle essentiel. Cela suggère (au moins pour cette lignée cellulaire) que l'initiation est un phénomène fréquent et que ce qui détermine la transformation est le nombre de divisions cellulaires après initiation (Tubiana, 2009).

Un résultat analogue a été observé *in vitro* par Gould en greffant des cellules thyroïdiennes irradiées dans le coussinet graisseux de la patte de rats : le nombre de colonies tumorales est indépendant de la dose d'irradiation. Chez la souris BALB/c, l'irradiation de la mamelle avec une dose de radiation de 1 Gy provoque un cancer chez 14% des souris. Mais si les cellules mammaires sont dissociées après l'irradiation et greffées dans les coussinets graisseux de la patte, des cancers sont observés chez tous les animaux. Cela montre que l'inhibition de la prolifération des cellules initiées, par les mécanismes normaux de régulation de la division cellulaire dans les tissus sains, empêche le développement de cancer à partir de cellules potentiellement malignes. Si une cellule est isolée et /ou privée de la signalisation intercellulaire, elle prolifère (Tubiana, 2009).

La signalisation intercellulaire joue donc un rôle capital et plusieurs travaux récents montrent que divers types de signaux intercellulaire inhibent la prolifération de la cellule initiée et empêche l'évolution vers une autonomisation, ce qui est en accord avec les expériences de Berenblum (1950). Cela explique pourquoi des contaminations par de faibles quantités à corps radioactifs, qui ne modifient pas l'architecture du tissu ou la signalisation intercellulaire, n'ont pas d'effet cancérigène (Tubiana, 2009).

I.9.2. La promotion

La phase de promotion débute quand un " promoteur " stimule la prolifération des cellules initiées et que celles-ci donnent naissance à un clone. Il existe de nombreux promoteurs: par exemple certaines hormones où l'irritation chronique provoquée par des agents physiques ou chimiques. Les promoteurs les plus importants chez l'homme sont, outre l'alcool et les corps

étrangers (amiante), l'infection et l'inflammation. L'irritation peut être mécanique (par exemple calcul dans la vésicule biliaire); chimique (alcool) ou due à certaines infections virales ou bactériennes causant une surmortalité qui stimule la prolifération (Tubiana, 2009).

La stimulation de la prolifération pendant une longue période favorise l'accumulation dans une lignée cellulaire d'altérations du génome, dues elles-mêmes soit à des mutations, soit à des événements épidémiologique. Chaque division cellulaire introduit un risque d'erreur faible; mais non négligeable, pendant la synthèse de l'ADN et la mitose. De plus, les mutagènes peuvent causer d'autres altérations du génome (par exemple l'activation d'oncogènes, la disparition fonctionnelle de gènes suppresseurs ou l'accroissement de l'instabilité génétique) (Tubiana, 2009).

Une tumeur humaine est monoclonale, ce qui signifie que toutes ses cellules ont une même cellule initiée pour l'ancêtre, mais au cours de la croissance tumorale des nouvelles mutations apparaissent. Une altération, favorisant la prolifération, survenue dans l'une des cellules du clone provoque l'apparition d'un sous-clone. Il existe une compétition de type darwinien entre les différents sous-clones qui favorise ceux dont la prolifération est la plus rapide soit à cause d'un raccourcissement du cycle cellulaire, soit à cause de la réduction de l'influence des mécanismes tissulaires de contrôle de la prolifération (Weinstein, 1998; Tubiana, 2009). Donc, progressivement l'accumulation de lésions, accroît le rythme de prolifération et l'autonomie des cellules pré-cancéreuses. En 2007, Weinberg a supposé qu'une nouvelle mutation favorise la prolifération; qui apparaisse en moyenne après un milieu de mitoses, a calculé la durée du processus cancérogène (nécessitant l'acquisition d'au moins six nouvelles altérations du génome), devrait en général excéder l'espérance de vie du sujet; à moins que d'autres facteurs n'accélèrent pas la prolifération ou n'accroissent pas l'instabilité génétique ou, encore, que l'avancement en âge du sujet ne diminue que les capacités de défense du tissu et de l'organisme (Tubiana, 2009).

Ainsi, l'apparition d'un oncogène ou la disparition des deux copies d'un gène suppresseur pendant l'initiation ne suffit pas à transformer une cellule saine en une cellule maligne. D'autres altérations génétiques ou épigénétiques sont nécessaires pendant la phase de promotion. Il faut notamment que la cellule initiée soit immortalisée, c'est-à-dire que le système de sénescence qui entraîne la mort cellulaire après un nombre défini de mitoses disparaisse. Il faut aussi que divers caractéristiques apparaissent, notamment la capacité d'angiogénèse de résistance à l'anoxie, que disparaisse l'apoptose où qu'elle devienne moins efficace, etc... (Tubiana, 2009).

La phase de promotion se termine quand une cellule a acquis le pouvoir de se diviser sans être stimulée et donne naissance à un sous-clone ayant cette propriété. La phase de promotion a donc un rôle crucial.

I.9.3. La progression

Pendant cette troisième phase, des lésions pré-cancéreuses (polype, dyskératose, papillome) continuent à grossir malgré l'absence de promotion puisque leur prolifération est devenue autonome. Des agents mutagènes, endogènes ou exogènes et des événements épigénétiques favorisent la survenue dans une des cellules des lésions pré-cancéreuses de nouvelles capacités caractérisant un cancer invasif. Quand on peut suivre l'évolution des lésions pré-cancéreuses, par exemple au niveau de la peau; la cavité buccale, le col utérin, la muqueuse colique ou gastrique, on constate que le cancer se développe sur une lésion pré-cancéreuse, mais que la proportion de lésions pré-cancéreuses donnant naissance à un cancer est très faible car 99% de celles-ci régressent spontanément (Palan, 1996; Boyer et al, 1999).

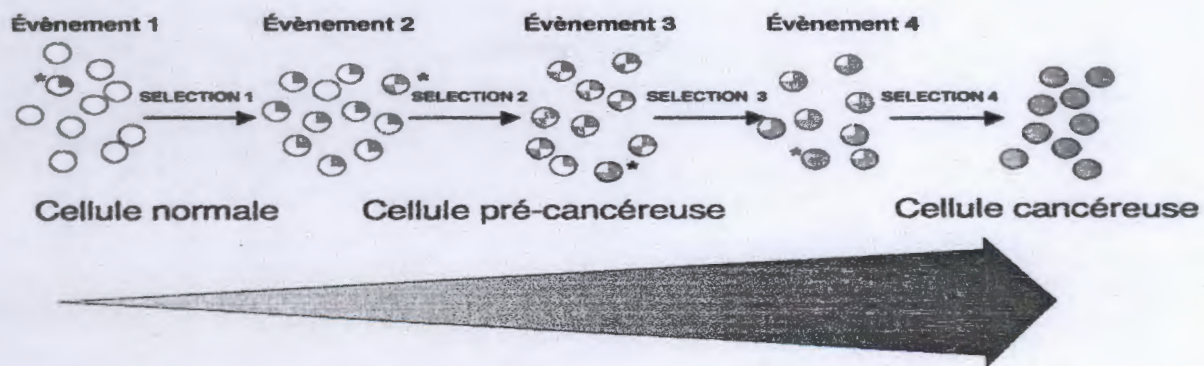


Figure 8: Les étapes de la cancérogenèse (www.baclesse.fr)

I.10. Oncogènes et cancers

En général, on considère qu'il existe trois grand types de modifications génétiques qui peuvent altérer un proto-oncogène : les mutations, les translocations et les amplifications géniques. Dans tous les cas on obtient un produit hyperactif qui stimule la division cellulaire de sorte qu'elle échappe à la régulation normale.

- Les mutations sont des événements ponctuels qui peuvent changer l'une des bases de l'ADN du gène. Cette modification change l'information génétique et la protéine synthétisée à partir de ce gène. Un des proto-oncogènes mutés dans les cancers humains est le gène H-ras, Sous sa forme normale (non mutée), la protéine H-ras stimule la multiplication cellulaire uniquement lorsqu'elle reçoit un signal de prolifération. Sous sa forme mutée, le gène H-ras code une protéine qui stimule la multiplication cellulaire indépendamment de tout signal (Agopian et al., 2009).
- Les amplifications géniques correspondent à l'augmentation du nombre de copies d'un proto-oncogène. Dans les cellules de neuroblastomes, on retrouve plusieurs centaines de copies du gène N-myc alors qu'il devrait n'y avoir que deux copies. Cette amplification aboutit à une surproduction de la protéine myc qui active continuellement la division cellulaire (Agopian et al., 2009).
- Les translocations chromosomiques sont des modifications du génome qui correspondent à des remaniements importants des chromosomes. En général, dans les translocations réciproques ; un fragment de l'un de nos chromosomes est transféré sur un autre chromosome et vice-versa. Cet événement peut générer deux types de modifications. Des modifications quantitatives car la translocation change complètement l'environnement génétique des gènes présents sur les fragments de chromosome et dérègle leur expression. Il peut y avoir aussi des modifications qualitatives car la translocation peut engendrer la synthèse de protéines ayant des fonctions aberrantes (Agopian et al., 2009).

Les translocations sont très fréquentes dans les leucémies. Les cas les plus connus sont ceux de la leucémie Myéloïde chronique avec une translocation systémique entre les chromosomes 9 et 22 ou la translocation entre les chromosomes 14 et 18 dans les lymphomes folliculaires. Dans cette dernière, le gène important qui est en cause dans le processus cancéreux se nomme bcl-2 et il est situé normalement sur le chromosome 18. Ce gène est responsable de la synthèse d'une protéine qui est un inhibiteur de l'apoptose. Dans les lymphocytes B normaux,

ce gène n'est pas exprimé et les cellules sont dans un parfait équilibre entre la multiplication des cellules et leur disparition. Lors de la translocation ; le gène *bcl-2* est surexprimé ; ce qui conduit à une forte résistance des cellules à l'apoptose. Contrairement au cas précédant, dans lequel le gène doit être lui-même altéré pour acquérir un pouvoir oncogène ; dans ce cas c'est le niveau d'expression de gène qui est modifié. Ce n'est pas le cas de toutes les translocations. Dans la leucémie myéloïde chronique ; la translocation génère un produit aberrant qui active continuellement la division cellulaire (Agopian *et al.*, 2009).

I.11. Modifications génétiques et immortalité de la cellule cancéreuse

Même après qu'une cellule tumorale a échappé à la régulation qui est assurée par les gènes suppresseurs de tumeurs ou les protéines de réparation de l'ADN, elle doit encore surmonter un obstacle pour proliférer de manière illimitée : la limitation intrinsèque du nombre de divisions cellulaires octroyé à chaque cellule. Habituellement, une cellule ne peut pas effectuer plus de 50 à 70 divisions mitotiques environ. Lorsqu'elle a atteint ce nombre ; la cellule devient généralement sénescence, et ne peut plus poursuivre ses divisions. Des recherches récentes ont fourni de nouvelles informations sur les mécanismes permettant de comptabiliser le nombre de divisions cellulaires ; et ont mis en évidence de nouvelles méthodes permettant aux cellules tumorales de mettre en échec ce système de comptage (Jorde *et al.*, 2004).

A chaque fois qu'une cellule se divise, les télomères des chromosomes se raccourcissent légèrement dans la mesure où l'ADN polymérase ne peut pas répliquer les extrémités des chromosomes. Lorsque le télomère a été réduit jusqu'à une taille critique un signal est transmis entraînant la sénescence de la cellule. Ce processus devrait imposer des limitations drastiques à la prolifération des cellules d'une tumeur les empêchant de poursuivre leur expansion clonale. Les cellules tumorales arrivent néanmoins à lever cet obstacle en activant un gène codant pour une télomérase, une transcriptase inverse qui remplace les segments télomériques qui sont normalement perdus au cours de la division cellulaire. L'activation de cette enzyme qui est rarement présente dans les cellules normales mais qui se trouve dans 85 à 90% des cellules tumorales constitue une partie du processus permettant à une cellule tumorale de continuer à se diviser sans la limitation imposée ordinairement par le raccourcissement des télomères. Cette division sans restriction permet à la tumeur de grandir et, grâce à la poursuite de la réplication de l'ADN ; favorise l'accumulation de mutations supplémentaires qui vont contribuer encore d'avantage au caractère invasif de la cellule tumorale (Jorde *et al.*, 2004).

I.12. Evolution

De son foyer initial, le cancer va (en dehors de tout traitement ou si le traitement n'est pas efficace):

- Se développer de manière locale. Il provoque dans ce cas une compression des organes voisins, voire un envahissement et une destruction des tissus adjacents;
- Se développer de manière régionale. Il envahit les ganglions lymphatiques où logent les cellules du système immunitaire;
- Se propager à distance de la tumeur initiale et former des métastases. Il y a souvent une confusion chez les patients et leur famille: un cancer du sein avec des métastases au niveau du cerveau ne donne pas un cancer du cerveau; c'est toujours le cancer du sein initial; mais qui s'est développé ailleurs. Il faut continuer à le traiter comme un cancer du sein (Agopian *et al.*, 2009).

L'évolution dépend du type du cancer et de sa prise en charge: certains ne font que très peu de métastases et sont très sensibles aux traitements permettant d'aboutir dans la grande

majorité des cas à une rémission complète et prolongée (ce terme de "rémission" est spécifique de la cancérologie et diffère de guérison par l'absence de certitude quant à une récurrence à court, moyen ou long terme). D'autres sont encore très difficilement maîtrisables et peuvent entraîner le décès à court terme. Une évaluation précise du type du cancer auprès d'un médecin spécialisé est donc indispensable (Agopian et al., 2009).



CHAPITRE II

Facteurs de risques de cancer

II.1. Définition des facteurs de risque

Les agents chimique, physique ou biologique capable, sous certaines conditions d'exposition, d'augmenter (ou de diminuer) le nombre de cancer au sein d'une population (Tubiana-Mathieu, 2002). Il existe de nombreux facteurs prédisposant au cancer: qui sont appelés cancérogènes, carcinogènes ou cancérigènes. L'étude de ces facteurs est celle de la cancérogénèse.

Les facteurs de risques du cancer peuvent être endogènes (provenant de l'organisme) ou exogènes (extérieurs à l'organisme:environnement).

II.2. Les facteurs exogènes (environnementaux)

Les facteurs exogènes de risque (facteurs non-génétiques "environnementaux"; dépassent le seul champ de l'environnement; puisque recouvrant aussi, par exemple, les bactéries et les virus indicateurs de cancer .Ils sont pour partie induits à l'environnement et pour partie aux comportements à risque qui augmente l'exposition de l'individu à ces facteurs). On distingue notamment:

II.2.1. Les facteurs infectieux

II.2.1.1. Les virus

L'étude des modèles animaux des cancers, à commencer par l'un des plus anciens, le sarcome de Rous de la poule, a révélé qu'un nombre d'entre eux étaient liés à un virus. C'est même grâce aux virus oncogènes qu'ont été identifiés les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse (Hoerni et al., 2001).

Le mécanisme par lequel les virus provoquent des cancers est compris dans son ensemble : le plus souvent, l'agent infectieux s'intègre dans le génome de la cellule. Lorsque ce proto-oncogène se trouve placé sous la dépendance d'un promoteur puissant, ou lorsqu'il a subi une mutation on définie, il s'exprimera en tant qu'oncogène et déterminera l'apparition d'un cancer (Hoerni et al., 2001).

A- Virus oncogènes à ARN

Les rétrovirus ont été initialement connus par leur caractère oncogène chez l'animale (leucémie du chat par exemple) (Etienne et Clauser, 2004). Dans la mesure où ils transforment les cellules en cellules cancéreuses, ils sont appelés rétrovirus transformants. Le premier de ces rétrovirus transformants a été découvert en 1910 par Francis Peyton Rous. Rous étudiait des sarcomes (tumeurs solides des muscles, des os ou des cellules adipeux) chez le poulet et il observa que des extraits de ces tumeurs pouvaient provoquer la formation de nouveaux sarcomes quand ils étaient injectés chez des poulets dépourvus de tumeur. Plusieurs décennies plus tard, le facteur de l'extrait responsable des tumeurs fut identifié comme étant un rétrovirus et fut appelé virus de sarcome de Rous (REV) (Klug et al., 2006). Après ce virus, d'autres virus transformants, c'est-à-dire conférant à la cellule de nouvelles propriétés modifiant sa morphologie et sa croissance, furent identifiés chez différentes espèces animales (souris, rat, chat, singe...) (Moussard, 2006). En 1966, Rous reçut le prix Nobel de physiologie et de médecine pour ces travaux qui avaient établi un lien entre des virus et le cancer (Klug et al., 2006).

Seuls les oncovirus possèdent des oncogènes. Ces virus à ARN possèdent une transcriptase inverse susceptible de transcrire l'ARN viral en ADN viral, permettant ainsi l'intégration du provirus à ADN dans le génome cellulaire de l'hôte.

A1- Le virus HIV (Human Immunodeficiency Virus)

Le virus HIV est associé à une fréquence accrue de cancers, alors qu'il ne possède pas d'oncogène dans son génome. Ce virus est responsable du sarcome de Kaposi (Boyle et *al.*, 2007).

La maladie de Kaposi (MK) est la néoplasie la plus fréquente au cours de sida, elle touche les malades infectés par le VIH. Cette maladie induite par le virus herpes humain 8 (HHV8) (Chakib et *al.*, 2003).

A2- Le virus HTLV-1 (Human T Lymphocytotropic Virus-1)

Chez l'homme, les seuls rétrovirus oncogènes identifiés appartiennent à la famille des HTLV (Human T Lymphocytotropic Virus). Le mieux connu est HTLV-1, responsable de la leucémie/Lymphome T, endémique au Japon (île de Kyushu en particulier) et aux Caraïbes (Etienne et Clauser, 2004; Boyle, 2007). Son mode de transmission s'apparente à celui de l'HIV. Avant l'apparition d'une leucémie (de phénotype T helper), il s'écoule une période de latence de 15 à 20 ans. Tous les sujets présentant une sérologie positive pour HTLV-1 ne font pas une leucémie; mais seulement 1 à 3% d'entre eux (Boyle, 2007).

A3- Le virus de l'hépatite C (HCV)

Le virus HCV est impliqué dans la genèse des cancers du foie mais le risque de cancer viro-induit est fortement augmenté par l'alcoolisme. Le virus de l'hépatite C semble également impliqué dans un lymphome rare (lymphome splénique avec lymphocyte villeux, LSLV). Le mécanisme impliquerait une interaction entre une protéine HCV et la p53 (Etienne et Clauser, 2004).

L'infection chronique de l'hépatite C représente 21,3% en France en 1998. Aucun génotype de l'hépatite C ne semble présenter plus de risque (Monge, 2006).

B- Virus oncogène à ADN

Les oncogènes des petits virus à ADN (polymavirus, papillomavirus, adénovirus) sont essentiels à la fois à la réplication virale et à la transformation maligne. Leur étude a permis la découverte des gènes suppresseurs de tumeur. Du fait de leur patrimoine génétique limité, ces virus dépendent de la machinerie cellulaire pour répliquer leur ADN viral (Etienne et Clauser, 2004; Boyle et *al.*, 2007).

B1- Le virus de l'hépatite B (HBV)

Le virus HBV est responsable au plan mondial de la majorité des carcinomes hépatocellulaires (CHC). Une synergie entre l'exposition prolongée à l'aflatoxine B1 et l'infection par le HBV a été observée en Afrique (Etienne et Clauser, 2004).

Comme HBV interfère la capacité des hépatocytes de métaboliser des aflatoxines, une aflatoxine M₁-ADN conjugué existe pendant une longue période dans le foie, augmentant la probabilité des dommages aux gènes suppresseurs de tumeurs comme TP53 (Williams, 2004).

Deux mécanismes spécifiques d'oncogenèse ont été rapportés:

-Une mutagenèse insertionnelle: intégration du HBV activant ou modifiant la structure de divers gènes endogènes.

-Transactivation: certaines protéines virales, comme la protéine Hbx, qui possèdent des propriétés biologiques complexes : activation de la transcription, transduction du signal et inhibition de la P53.

B2- Le virus du polyome et le virus simien 40 (SV40)

Ce sont des papovavirus de structure proche et sont de puissants oncogènes in vitro et chez l'animal. Chez l'homme, le rôle de SV40 est controversé mais pourrait être impliqué dans l'apparition de certaines tumeurs cérébrales et celle d'ostéosarcomes, mésothéliomes et lymphomes non hodgkinien (Boyle, 2007).

B3- Le virus EBV (Ebstein Barr Virus)

Le virus EBV est responsable de lymphome de Burkitt en Afrique noire et de cancer du nasopharynx en Afrique du Nord et en Asie du Sud-Est (Boyle, 2007). Cette pathologie tire son nom de Denis Parsons Burkitt (1911-1993) le chirurgien militaire qui l'a décrite en 1958 en Ouganda (Burkitt, 1958). Il avait remarqué des tumeurs de la mâchoire jamais décrite et pourtant courantes chez les enfants de la région. Néanmoins, ce ne sera que six ans plus tard au Zaïre (aujourd'hui RDC) que seront effectuées les premières descriptions cliniques de ce lymphome.

On la retrouve essentiellement chez les enfants africains avec un pic de fréquence entre 6 et 7 ans. Tumeur infantine la plus courant en Afrique équatoriale, dans la fameuse « Lymphoma Belt » (OMS, 2010). Elle est liée à l'énorme prévalence de l'EBV dans cette région. La maladie touche le plus souvent les garçons que les filles et s'attaque régulièrement à la mâchoire. Elle peut aussi toucher les autres os du visage ou l'abdomen mais les proportions de ces différentes formes varient selon les sources (région rétroperitonéale, ovaires ou mésentère) (Burkitt, 2006; OMS).

Le lymphome de Burkitt représente actuellement dans le monde 2% de tous les syndromes lymphoprolifératifs (Turgeon et al., 2005).

B4- les adénovirus

Les adénovirus ne paraissent cancérigènes que chez les rongeurs. Ils codent pour des oncoprotéines virales : E1A qui se complexe à PRb et E1B qui se lie à P53. Ils sont utilisés en thérapeutique comme vecteur pour la thérapie génique ou la destruction sélective des cellules déficiente en p53 (Etienne et Clauser, 2004).

B5- Le virus HPV (Human Papilloma Virus)

Le virus HPV est un virus à ADN double brin d'environ 7900 paires de bases. Ce virus infecte le revêtement épithélial de la peau et de certaines muqueuses.

L'organisation génétique des HPV est caractérisée par l'existence d'un seul brin codant sur le quel ont été identifiés huit gènes dont les produits sont mise en jeu dans la réplication du génome viral (E1 et E2), dans la régulation de la transcription du génome viral, dans l'immortalisation et la transformation cellulaire (E6 et E7) et dans la synthèse des protéines de capsid des virions (L1 et L2).

Le virus HPV est considéré comme la cause principale mais non suffisante à elle seule du cancer du col utérin (Walboomer *et al.*, 1999; Franco et Harper, 2005). La grande majorité des femmes infectées par un type de HPV oncogène ne développent pas de cancer du col, ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que le HPV, influencent le risqué de provoquer la maladie (Munoz *et al.*, 2003). Certains facteurs concomitants ou « cofacteurs », comme le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression (en particulier, lorsqu'elle est liée au VIH)...etc.

Plus de 50 types de HPV peuvent infecter les voies génitales, 15 d'entre eux (les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et 82) sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin. L'analyse de données groupées provenant de 11 études cas témoins menées dans 9 pays (tous sauf deux étant des pays en développement) incluant 1918 femmes présentant un cancer du col utérin ont montré que 8 types de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, et 58) étaient impliqués dans 95 % des cancers du col (Munoz *et al.*, 2003). Le VPH-16, type le plus courant, est impliqué dans 50 à 60 % des cas de cancer du col. Le VPH-18, second type le plus courant, est en cause dans 10 à 12 % des cas (Bosch, 2003).

Chez la femme, l'exposition à ces virus se fait par contact sexuel. La majorité des femmes exposés à l'HPV développent une immunité suffisante pour éliminer le virus dans un délai de 8 mois (Hogy *et al.*, 1998). Cependant, certaines entre elles continuent d'être infectées Durant des mois, voire des années. Cette persistance de l'infection fait alors courir le risque de développer une lésion précancéreuse, intra-épithéliale, qui peut aboutir des années plus tard à un cancer. Ainsi, le développement de lésions précancéreuses signe un "échappement immunitaire" face aux Papilloma virus. Celui-ci est plus marqué pour les HPV-16 et 18 (Bosch *et al.*, 2002).

II.2.1.2. Les bactéries

- *Helicobacter pylori*

Une bactérie associée à la pathogénie des ulcères gastroduodénaux, *Helicobacter pylori*, est directement impliquée dans la carcinogénèse des lymphomes gastriques primitifs de type MALT (pour mucosaassociated lymphoid tissue) et celle des adénocarcinomes gastriques. Les lymphomes du MALT se développent sur gastrite chronique. Un traitement éradicateur d'*Helicobacter Pylori* peut faire régresser 80 % des lymphomes du MALT. La carcinogénèse gastrique comporte plusieurs étapes: gastrite chronique, gastrite atrophique, métaplasie intestinale puis adénocarcinome. Il semble qu'*Helicobacter Pylori* puisse potentialiser des carcinogènes chimiques environnementaux et ainsi contribuer à la pathogénie d'un cancer gastrique (Etienne et Clauser, 2004; Boyle *et al.*, 2007).

II.2.1.3. Les parasites

Les schistosomes (en Afrique) sont responsables de cancers de vessie et les douves du foie (*clonorsis sinensis* et *fasciola hepatica*)

II.2.2. Les facteurs physiques

Les radiations sont à l'origine de nombreux cancers. Quelque soit la nature électromagnétique ou particulaire, elles apportent une énergie suffisante pour altérer l'ADN (Hoerni et al., 2001).

II.2.2.1. Les radiations ultraviolettes

Les radiations ultraviolettes du soleil, peu pénétrantes, sont à l'origine de cancers de la peau: carcinome spinocellulaire ou baso-cellulaire ou bien mélanome (Hoerni et al., 2001). L'exposition cutanée au rayonnement solaire lèse l'ADN, mais aussi la conversion de l'acide trans-uronic en acide cis-uronic, provoquant des lésions cellulaires et aboutissant à un cancer (IARC UV and Solar Radiation, 1992). L'incidence du mélanome est majorée chez les sujets à peau blanche avec cheveux blancs ou roux et particulièrement chez les migrants d'origines celtes en Australie, en Californie (Etienne et al., 2004 ; Perlemuter et al., 2005). Les lésions malignes se développent sur les zones découvertes. Pour les carcinomes cutanés, l'incidence dépend du nombre d'années pendant lesquelles s'est exercée l'exposition solaire. Les patients inaptes au bronzage et sensibles aux coups de soleil sont particulièrement exposés, surtout en cas de coups de soleil dans la petite enfance, avant 5 ans (ex: scandinaves pendant des vacances du soleil) (Perlemuter et al., 2005; Boyle, 2007).

II.2.2.2. Les radiations ionisantes

Les radiations ionisantes produites à des fins industrielles (production d'énergie) ou thérapeutiques (radiodiagnostic, radiothérapie) ont un pouvoir cancérogène majeur. Les premiers radio physiciens (Marie Curie et Pierre), et les premiers médecins radiologues ont ainsi payé un tribut au développement de leur science (Hoerni et al., 2001).

Une enquête effectuée sur les survivants de Nagasaki (dont les habitants ont été irradiés par des radiations semblables à celle émises par les appareils de radiologie) a permis d'établir une relation effet-dose : aucune augmentation de fréquence des cancers n'a été constatée pour une irradiation de moins d'un gray (Gy), alors que le risque augmente lentement ensuite, avec une période minimum de latence de deux ans après l'exposition. L'accident nucléaire de Tchernobyl (1986) ayant libéré en Ukraine et Biélorussie des quantités substantielles d'iode radioactif, des cancers de la thyroïde ont été décrits chez l'enfant (Etienne et al., 2004)

Les enfants de moins de 15 ans qui sont sensibles à l'action cancérogène des radiations (Verges et al., 2001; Leenhardt, 2003; Schlumberger, 2003).

Dès 1989, soit une période de latence assez courte, une incidence accrue d'un second cancer en territoire irradié est observée après une radiothérapie pour la maladie de Hodgkin, mais ce sont essentiellement des cancers du poumon chez des malades par ailleurs fumeurs. Des cas de sarcomes radio-induits ont également été décrits en territoire irradié à forte dose (Boyle, 2007). Les autres cancers radio-induits les plus fréquents sont les leucémies, les cancers de la peau et du sein. (Hoerni et al., 2001).

Les radiations ionisantes et les rayons x provoquent typiquement des cassures chromosomiques ou des translocations. Les sujets exposés à un environnement à forte teneur en radon un gaz radioactif d'origine naturelle issu de la dégradation de l'uranium, sont à risque de cancers, broncho-pulmonaires, en dehors du cas particulier des mines d'uranium ou parfois de fer, l'exposition a lieu essentiellement à domicile et correspond à un risque faible. Le potentiel d'exposition varie en fonction du sous-sol, du sol (sols granitiques en particulier) et du type

habitat .ces cancers sont fréquemment associés à une mutation du codon 249 du gène suppresseur de tumeur TP53.

A l'inverse, on n'a jamais prouvé formellement d'effet cancérigène induit par de faibles doses de rayonnement délivrées à faible débit (rayonnement cosmique, centrales nucléaires, activité médicale dans les conditions actuelles d'exercices), à l'exposition des travailleurs du nucléaire, exposés dans les premières années de l'industrie nucléaire, à des doses supérieures à celle constatées aujourd'hui.

Actuellement l'irradiation due à l'activité humaine représente environ le tiers de l'irradiation d'origine naturelle, elle est pour 98% liée à des irradiations d'origine médicale (diagnostic et traitement) et pour moins de 2% d'origine industrielle y compris les centrales nucléaires (Etienne et *al.*, 2004).

II.2.2.3. Les champs électromagnétiques

Le nombre et la diversité des sources de champs électromagnétiques ont augmenté. De façon inédite ces dernières années, principalement les champs de fréquences extrêmement basse et de radiofréquences (Bernhardt et *al.*, 1997). Les champs de fréquence extrêmement basse sont d'origine naturelle, mais peuvent aussi provenir de la génération et de la transmission du courant électrique, et lors du fonctionnement de toute une gamme d'appareils industriels et d'installations domestiques, souvent à plus faible intensité pour ces dernières. En fait, l'exposition à des champs de très basses fréquences est essentiellement d'origine humaine via la production, le transport et l'utilisation de l'électricité. L'exposition professionnelle survient, par exemple dans l'industrie électrique et électronique, lors du soudage, et moteurs électriques (Bernhardt et *al.*, 1998).

Les champs dans les radiofréquences domestiques sont générés par la radiodiffusion et la télédiffusion commerciales, et les installations de télécommunications. Les champs dans les radiofréquences domestiques sont générés par les fours à micro-ondes et les systèmes d'alarme anti-vol. Les téléphones portables sont cependant aujourd'hui la source la plus importante d'exposition du grand public aux radiofréquences (Bernhardt et *al.*, 1998 ; US National Institute For Health Sciences , 1999).

Un certain nombre d'études épidémiologiques sur la leucémie chez l'enfant montrent la possibilité d'un lien entre le risque et l'exposition à des champs de fréquence extrêmement basse. Les cancers consécutifs à des compositions professionnelles ou environnementales chez l'adulte sont beaucoup moins claires. Il n'existe que peu d'indications expérimentales que ces champs puissent causer des mutations cellulaires. Les études mécanistiques et les expérimentations animales ne montrent pas de résultats positifs constants, bien que des résultats sporadiques sur les effets biologiques (dont une augmentation des cancers chez l'animal) aient été rapportés. Le CIRC classe les champs de fréquences extrêmement basse parmi les causes possibles de cancer chez l'homme, sur la base des résultats concernant la leucémie chez l'enfant (US National Institute For Environmental Health Sciences).

Le caractère cancérigène ou non des champs dans les radiofréquences est encore moins clair (Mckinly, 1997). Quelques études épidémiologiques menées sur des sites professionnels ont indiqué une possible augmentation du risque de leucémie ou de tumeurs du cerveau, tandis qu'à l'opposé, d'autres études indiquaient un risque baissé. Ces études souffrent d'un certain nombre de limitations. Les indications expérimentales sont également limitées, mais laissent penser que les champs dans les radiofréquences ne peuvent provoquer de mutations de l'ADN. Le manque de reproductibilité des résultats limite les conclusions que l'on peut en tirer (Mckinly, 1997).

nombre de limitations. Les indications expérimentales sont également limitées, mais laissent penser que les champs dans les radiofréquences ne peuvent provoquer de mutations de l'ADN. Le manque de reproductibilité des résultats limite les conclusions que l'on peut en tirer (Mckinly, 1997)

II.2.3. Les facteurs chimiques

La plus part des produits cancérigènes ne deviennent susceptibles d'attaquer le matériel génétique cellulaire qu'après activation par des divers processus enzymatiques, impliquant en particulier des cytochromes P 450. On appelle "cancérigènes ultimes" ces produits d'activation des cancérigènes primaires. La grande variabilité individuelle des activités cytochrome P450 explique certainement les différences de susceptibilité au cancer d'individus exposés aux mêmes produits dans les mêmes conditions (Hoerni *et al.*, 2001).

Les substances cancérigènes sont nombreuses et variées :

II.2.3.1. Le tabac

Le tabac est un facteur de risque majeur pour différents cancers (voies respiratoires, ORL, vessie). Il contient plus de 50 composés carcinogènes, cocarcinogènes, promoteurs ou toxiques (nitrosamines, phénol, acraléine, etc). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques du tabac comprennent principalement le benzopyrène, l'anthracène et le phénanthrène, stimulant les enzymes de phase I. Cette induction enzymatique est susceptible de favoriser la transformation de substances cancérigènes en dérivés réactifs toxiques comme les époxydes (Étienne *et al.*, 2004).

Nombreuses substances chimiques présents dans la fumée du tabac provoquent des tumeurs des glandes mammaires chez l'animal; ces cancérigènes atteignent le sein chez la femme et s'y accumulent dans les tissus adipeux. Ces observations combinées ont amené le groupe de travail à conclure que le tabagisme peut aussi être une cause de cancer du sein (Thomas, 2009). En plus, de grandes études de cohorte publiées au cours des 5 dernières années montrent une association positive avec le cancer du sein (Thomas, 2009).

Pour le cancer du poumon, le rôle du tabac comme facteur de risque de survenue de ce cancer, repose sur cinq arguments:

- La cotinine et certains goudrons présents dans la fumée du tabac sont inhalés puisqu'ils sont retrouvés dans les urines des fumeurs passifs.
- Les concentrations des produits cancérigènes sont plus importantes dans le courant latéral que dans le courant principal.
- Certains patients non-fumeurs sont atteints de cancer bronchique, cancer classiquement associé au tabagisme actif (Wirth *et al.*, 2009).
- Il n'existe pas de seuil d'exposition reconnu à l'effet cancérigène de la fumée de tabac chez le fumeur actif;
- C'est de loin, la durée du tabagisme qui l'importe sur la consommation cumulée de tabac dans l'augmentation du risque de survenue de cancer bronchique (Wirth *et al.*, 2009).

II.2.3.2. L'alcool

L'alcool a une relation directe modeste avec les cancers (Hoerni et al., 2001). Il est considéré comme responsable de 10.000 décès annuels par cancer (10% des décès par cancer chez l'homme et 3% chez la femme). C'est la dose ingérée qui compte, non le type d'alcool consommé (Boyle, 2007). Sa consommation excessive s'accompagne généralement de déficits nutritionnels, notamment en vitamines qui peuvent favoriser des anomalies puis la dégénérescence des muqueuses (Hoerni et al., 2001).

Les cancers les plus favorisés par l'alcool sont:

- Le cancer du foie et le cancer du pancréas
- Les cancers des voies aérodigestives supérieurs: cancer de la bouche (langue, cavum, lèvres), cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac (centre international de recherche sur le cancer "CIRC").
- Le cancer du sein: il provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les oestrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque du cancer du sein, surtout avant la ménopause (Nkondjock et al., 2005).

L'alcool et le tabac agissent de façon synergique multiplicative, ce qui est démontré à la fois par les études épidémiologiques et celles de biologie moléculaire? Dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), la fréquence de mutations du gène suppresseur de tumeurs TP53 est supérieure chez l'alcoolique tabagique par rapport au fumeur non buveur, et encore plus par rapport à l'alcoolique non fumeur (Etienne et al., 2004).

II.2.3.3. L'alimentation

L'alimentation renferme également des substances cancérigènes. La nature et la fréquence des cancers digestifs varient beaucoup selon les habitudes alimentaires des différents pays du globe. Toute fois l'identification des produits cancérigènes de l'alimentation est difficile et la modification des habitudes alimentaires que l'on pourrait conseiller à titre préventif plus difficile encore (Hoerni et al., 2001).

A-Nutrition

- La surconsommation de calories et de graisses saturées d'origine animale parait un facteur de risque pour les cancers colorectaux et mammaires.
- L'absorption digestive de nitrates et de nitrites favorise la formation de nitrosamines à activité carcinogène et par là augmente le risque de cancer gastrique (Boyle, 2007).
- La forte consommation de sels et d'aliments salés ou fumés est associée à un risque accru de cancer de l'estomac (Perlemuter et al., 2005).
- Les changements dans la présentation et la conservation des aliments (antioxydants, réfrigérateur) sont probablement à l'origine de la baisse d'incidence des cancers (Etienne et al., 2004).

B-L'obésité



L'obésité joue un rôle dans près de 4% des cancers, c'est un facteur de risque en forte augmentation; lui-même éventuellement induit par des perturbations endocriniennes également facteurs de risque. Elle est corrélée à une incidence accrue d'adénocarcinomes de l'œsophage, du colon et du rectum, de cancers du rein, de la vésicule biliaire et du pancréas (Boyle, 2007).

L'obésité, et plus particulièrement l'adiposité abdominale, favorise la production de concentrations supérieures à la normale d'hormones et de facteurs de croissance propices à la croissance des cellules cancéreuses. Par exemple, une production élevée d'insuline augmente le risque du cancer du colon et de l'endomètre, voire de cancer du pancréas et des reins, alors qu'un excès de leptine dans le sang est lié à l'apparition du cancer colorectal et de la prostate (WCRF/AICR, 1997); (WCRF/AICR, 2007).

-100.000 cas de cancer seraient ainsi causés par l'obésité chaque année pour les années 2000-2010 (American institute for cancer research "AICR", 2010).

Une étude américaine récente a conclu que 9% des cas de cancer colorectal, 17% des cas de cancer du sein, 21% des cas de cancer de la vésicule biliaire, 24% des cas de cancer du rein, 28% des cas de cancer du pancréas, 35% des cas de cancer de l'œsophage et une écrasante majorité de 49% des cas de cancer de l'endomètre avaient l'obésité comme cause probable. (AICR, 2010).

C- L'insuffisance d'activité physique

La sédentarité constitue un facteur de risque alors que l'activité sportive régulière est associée à une réduction du risque de cancer du sein et de cancer colo-rectal. L'inactivité physique est un facteur de risque, pour les mêmes cancers dont le risque est accru par l'obésité.

Ce facteur est cause de 0,5% des cancers de l'homme et 5% chez la femme (Etienne et al., 2004).

D- Les médicaments

-Les immunosuppresseurs, essentiellement utilisés pour les transplantations d'organes ou dans les maladies auto-immunes favorisent l'apparition de tumeurs viro-induites (lymphomes, tumeurs de Kaposi, carcinomes cutanés, dysplasie de haut grade du col utérin). C'est le cas de l'azathioprine ou de la cyclosporine.

-Le 8- méthoxypsoralène, utilisé en association avec les ultra-violets, dans le traitement du psoriasis paraît favoriser le risque de survenue de cancers cutanés (Boyle, 2007).

L'utilisation prolongée de plusieurs agents alkylants (en particulier dans la chimiothérapie MOPP pour maladie de Hodgkin) ou l'utilisation à hautes doses ("conditionnement" avant autogreffe de moelle) peut conduire à l'apparition de leucémies secondaires, souvent précédées par une myélodysplasie (Etienne et al., 2004).

-Le cancer du vagin (adénocarcinome à cellules claires) se poursuit chez les filles dont les mères avaient reçue du diethylstilbestrol pendant les trois premiers mois de la grossesse pour une menace de fausse couche (Perlemuter et al., 2005).

-L'utilisation des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein, cependant, cette augmentation n'est observée que pendant la période d'utilisation et quelques années après l'arrêt. (Perlemuter et al., 2005).

II.2.3.4. Les expositions professionnelles

Les monographies du centre international de recherche sur le cancer (CIRC) sur l'évaluation des risques de cancérogénécité pour l'homme évaluent les données relatives au danger cancérogène pour l'homme suite à l'exposition à des agents et mélanges chimiques, physiques ou biologiques (IACR, 2001). Vingt-cinq agents supplémentaires présentant un danger par exposition professionnelle sont classés comme probablement cancérogènes pour l'homme, parmi ces agents:

A-Les amines aromatiques

De nombreux membres de cette classe de composés sont des responsables établis, ou impliqués, dans le développement de cancers professionnels.

Des études menées sur les travailleurs de l'industrie chimique. Ont révélé à partir du milieu des années 1950 que la benzidine et la naphtylamine-2, étaient responsables du cancer de la vessie (Hayes et al., 2002).

Les études suivantes sur les expositions professionnelles aux amines aromatiques n'ont pas établi de manière certaine le pouvoir cancérogène des différents composés, très souvent en raison d'une exposition multiple des travailleurs (Hayes et al., 2001).

B-Le benzène

L'exposition professionnelle au benzène peut se produire dans les industries du pétrole et de la chimie où il est utilisé comme solvant et intermédiaire. Le composé est connu pour provoquer des leucémies ; des études plus précises parlent de leucémies non lymphocytaires, la leucémie myélogène, en particulier (Hayes et al., 2001).

C-L'amiante

Le cancer provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante a été reconnu dès le milieu des années 1950. Toutes les formes d'amiante, dont le chrysotile et l'amphibole, la crocidolite provoquent le cancer du poumon et le mésothéliome, une tumeur par ailleurs très rare, dérivée de l'enveloppe péritoniale, péricardique ou pleurale. La taille de fibre est un facteur déterminant du pouvoir cancérogène de l'amiante (IACR, 2002).

D-Les métaux

Une exposition à l'arsenic inorganique des mines et fonderies de cuivre peut être à l'origine d'un cancer du poumon. Une incidence accrue du nombre de cancers du poumon a été également enregistrée dans les industries de production de chromate et dans celles du chromage et de l'alliage de chrome. L'augmentation de risque est associée principalement aux composés du chrome hexavalent. (Pearce et al., 1994)

Le raffinage de nickel présente un risque de cancers lors des processus comportant des (sous) sulfures de nickel, des oxydes, et des sels de nickel solubles. Il peut causer des cancers de la vessie, des poumons et de la peau (Fédération internationale des organisations de travailleurs de la métallurgie «FIOM», 2007).

E-Le travail du bois

Les expositions dans l'industrie du meuble et la menuiserie peuvent provoquer des carcinomes nasals, principalement chez les personnes exposées à la poussière de bois (Pearce et al., 1994).

- ❖ L'exposition aux pesticides peut causer le cancer du cerveau, la tumeur de Wilms, la leucémie et le lymphome non Hodgkinien (FIOM, 2007).
- ❖ Les huiles de coupe et les huiles minérales peuvent causer des cancers de la vessie, du larynx, des voies nasales, du rectum, de la peau et de l'estomac (FIOM, 2007).
- ❖ L'OMS estime à 10% la proportion de cancers liés au travail ce qui correspond à plus de 200,000 décès annuels (Kauchal raj pandey, 2007).

II.3.5. La pollution environnementale

La pollution environnementale concerne un sous-ensemble spécifique de facteurs environnementaux cancérigènes à savoir les polluants de l'air, de l'eau et du sol.

Une caractéristique de ces polluants réside dans l'absence de contrôle des individus sur leur niveau d'exposition (Doll et Petro, 1981 ; Harvard Center for cancer prevention ,1996). Parmi les polluants cancérigènes pour lesquels ils disposent d'un grand nombre d'informations, on trouve :

A-l'amiante

Le risque de cancer associé à l'inhalation de poussières d'amiante est reconnu depuis le milieu des années 1950 (Tomatis et al., 1990). Les expositions à l'amiante d'ordre non professionnel peuvent survenir dans un contexte domestique et après une pollution localisée.

L'installation, la dégradation, l'enlèvement et la réparation de produits contenant de l'amiante constituent un autre mode d'exposition domestique.

Comme dans le cas d'expositions professionnelles, l'exposition à l'amiante dans un environnement domestique entraîne une augmentation du risque de mésothéliome, aussi peut entraîner un risque de cancer du poumon, on particulier pour les fumeurs (Health Effects Institute ,1991).

B- La pollution de l'air ambiant

La pollution de l'air ambiant est impliquée dans divers problèmes de santé, dont le cancer, et en particulier dans le développement du cancer du poumon.

L'air peut être pollué par un mélange complexe de composants spécifiques varient fortement selon la localisation et l'époque. Un scénario d'exposition dangereuse est donc difficile à définir, mais il est possible d'attribuer au moins certains risques cancérigènes à des polluants atmosphériques spécifiques comme le benzo[a] pyrène, le benzène, certains métaux, les particules (surtout les fines particules) en général, et peut être l'ozone (Bruce, 2000).

C- La pollution de l'air intérieur

La pollution de l'air intérieur est la conséquence de sources de combustion utilisées pour le chauffage et la cuisine, et peut également être le résultat des vapeurs d'huile de cuisine. Dans

des circonstances de forte exposition, plus de 50% des cas de cancer de poumon chez la femme peuvent être attribués à une pollution de l'air intérieur (OMS, 2000).

La fumée du tabac est également une source importante de pollution de l'air intérieur. Chez les adultes non fumeurs, l'exposition chronique à la fumée de tabac dans l'air ambiant augmente la mortalité par cancer du poumon de 20% à 30% (OMS, 2000).

D- La pollution de l'eau et du sol

L'atmosphère, et plus particulièrement l'eau et le sol, peuvent être pollués par un certain nombre de composés organiques toxiques comprenant spécifiquement des pesticides persistants, des sous-produits de combustion tels que les dibenzo-p-dioxines polychlorées (la 2, 3, 7,8-tetrachlorodibenzodioxine ou TCDD étant une source d'inquiétude majeure) et les dibenzofuranes, et des produits industriels tels que les biphényles polychlorés (PCB) et biphényles polybromés (PBB). Dans la plus part des cas, ces composés ont été identifiés comme facteur de risque cancérigène pour l'homme (Cantor, 1996 ; Cantor, 1997).

L'accès à une eau non polluée est une des exigences de base pour la santé de l'homme. La qualité de l'eau est influencée par les saisons, la géologie et les rejets agricoles et industriels.

L'eau de boisson est susceptible de contenir une variété d'agents potentiellement cancérigènes, dont les sous-produits chlorés et l'arsenic. Les études sur le cancer de la vessie ont suggéré une augmentation du risque associé à la consommation d'eau de boisson chlorée (Morris et al., 1992). Ils ne savent pas encore si ces associations sont causales en raison de la méthode de mesure de l'exposition dans ces études (Cantor, 1997).

L'arsenic provoque le cancer de la peau, du poumon et d'autres organes (Overall Evaluations of carcinogenicity, 1987). La source principale de l'exposition environnementale de la pollution à l'arsenic se fait par ingestion d'eau contaminée.

Une augmentation du risque de cancer de l'estomac a cependant été signalée dans les zones où l'eau de boisson a une forte teneur en nitrates, et une augmentation du risque de leucémie est également observée chez les résidents des régions où l'eau de boisson contient des niveaux élevés de radium.

II.3. Les facteurs endogènes

II.3.1. Les facteurs Hormonaux

En stimulant la croissance de certains tissus, les hormones peuvent favoriser la survenue ou accélérer la croissance de certains cancers, sans être directement cancérigènes dans la plupart des cas (Hoerni et al., 2001).

L'effet carcinogène des hormones est connu depuis les travaux de Lacassagne en 1932, l'injection d'estrogènes à fortes doses provoquant des cancers mammaires chez la souris mâle. Dès le XVIII^e siècle, il fut constaté une plus grande fréquence de cancers du sein chez les religieuses. Le risque de cancer du sein est en effet doublé chez les nullipares (Etienne et Clauser, 2004; Boyle, 2007).

Les facteurs hormonaux : peuvent agir comme de puissants agents promoteurs qui sont des stimulines ou des hormones périphériques, par exemple: (Dehmani, 2008).

l'antéhypophyse ; l'augmentation de TSH stimule la thyroïde de façon continue, et cette stimulation prolongée de la thyroïde initialement touchée par l'irradiation favorise des mitoses défectueuses qui, dans certains cas, sont à l'origine de cancer (Hoerni et al., 2001).

Le mécanisme est du même ordre en cas d'irradiation accidentelle (Tchernobyl) qui libère de l'iode radioactif absorbé par l'organisme et allant se fixer dans la thyroïde, sauf si celle-ci est saturée par l'absorption en urgence de fortes quantités d'iode normale (Hoerni et al., 2001).

Le cancer de la prostate est un cancer hormonodépendant, dépend du taux de testostéronémie. Il est acquis que les androgènes sont le principal facteur contrôlant la croissance du cancer, mais le taux d'androgènes n'est pas plus élevé chez les patients atteints d'un cancer de la prostate que dans une population témoin. En revanche, la prescription d'androgènes pour hypogonadisme peut favoriser le développement d'un cancer prostatique et impose une surveillance rapprochée (Monge, 2006).

A l'inverse, une privation hormonale peut avoir un rôle oncogène par exemple :

Le cancer vulvaire : le cancer de la vulve représente environ 5 % de toutes les affections malignes touchant les voies génitales féminines et survient le plus fréquemment chez les femmes dont l'âge se situe entre 65 et 75 ans. Dans la vaste majorité (90 %) des cas, il s'agit de carcinomes spinocellulaires; d'autres lésions histologiques (dont les mélanomes, les adénocarcinomes, les carcinomes basocellulaires et les sarcomes) sont responsables des 10 % restants (Faught et al., 2006). Les lésions vulvaires dystrophiques sont des lésions prédisposantes, surtout lorsqu'elles sont associées à des hyperplasies épithéliales.

L'hypo-oestrogénèse semble être un facteur important de développement des lésions dystrophiques (Hoerni et al., 2001).

II.3.2. Les facteurs immunitaires

Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme est étroitement lié à son système immunitaire. Il est clairement établi qu'il existe un processus d'immunosurveillance qui protège l'hôte de la mise en place d'un foyer tumoral. Cependant, il est également admis que le système immunitaire facilite la progression tumorale, notamment en façonnant le phénotype immunogénétique de la tumeur au cours de son développement. Le système immunitaire joue donc un double rôle dans les relations complexes existantes entre l'hôte et la tumeur (Calmels, 2004).

Le cancer est due à l'absence de reconnaissance de la cellule maligne par le système immunitaire soit par :

- Antigénicité faible de cellules tumorales
- Sous expression du CMH.
- Action immunodépressive de certains cancérigènes.

On pense que les facteurs immunitaires intéressent plus la dissémination du cancer que sa genèse (Dehmani, 2008).

II.3.3. Les facteurs génétiques

II.3.3.1. Activation d'oncogènes cellulaires

Au niveau des protéines codées par les oncogènes, deux (2) types de modifications sont possibles : qualitatives ou quantitatives. Ces deux types de modifications peuvent d'ailleurs être réalisés simultanément.

Lorsque des modifications se produisent sur un gène aboutissant à la synthèse de protéines oncogènes, il s'agit le plus souvent de gènes situés dans des cellules autres que les cellules germinales (mutations somatiques). Par conséquent, ces gènes ne seront pas transmis à la descendance (Jorde et al., 2004).

On cite quelques mécanismes de la formation d'oncogènes :

A-Les mutations ponctuelles

Les mutations ponctuelles ou microlésions de l'ADN, se distinguent selon leurs conséquences sur les protéines. Il s'agit de substitutions, de suppression ou d'addition de bases, ces mutations découlent de mécanismes divers. Par exemple La désamination, l'alkylation,....etc (Abdelali, 2006).

❖ Les gènes Ras

Les mutations ponctuelles des gènes Ras ont été mises en évidence dans 30 à 40 % des cancers folliculaires et dans 20 % des adénomes folliculaires (Lacroix et al., 2004). Elles sont rares dans les cancers papillaires, hormis dans le variant folliculaire où elles sont fréquentes. Les trois gènes Ras (H, K et N) peuvent être activés. La mutation N-Ras dans le codon 61 est la plus fréquente. L'activation de l'oncogène Ras provoque une différenciation des thyrocytes de manière dose-dépendante (Lacroix et al., 2004). Les mutations Ras sont trouvées avec une fréquence identique dans les tumeurs spontanées et dans celles survenues après exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance.

Dans les mélanomes canins, des mutations affectant les gènes Ras (*Rat sarcoma virus oncogene*) sont rapportées. Une étude portant sur seize mélanomes canins a permis d'identifier, dans deux d'entre eux, une substitution de base A → G entraînant une modification d'acide aminé (glutamine → arginine) au codon 61 dans l'exon 2 du gène N-Ras (Campagne et al., 2009). Cette mutation entraîne une activation constitutive de la protéine N-Ras.

Les mutations sur le gène K-Ras jouent un rôle fondamental dans l'activation de la protéine K-Ras muté et la progression du cancer colorectal. Les deux codons 12 et 13 codent pour une glycine située à proximité du site catalytique de la protéine provoquant en cas de mutation, une diminution de l'activité GTPase de la molécule qui reste alors dans la conformation active liée au GTP. Par cascade en chaîne, cette activation chronique de la protéine RAS active les autres voies métaboliques (PI3K et MAP kinase notamment) aboutissant à la transformation maligne (Lamoril et al., 2009)

❖ Le gène RET

Le gène RET est l'un des quatre proto-oncogènes (CDK4, KIT, MET) dans lesquels des mutations sont susceptibles de provoquer des syndromes de cancers héréditaires (Jorde et al., 2004).

Les mutations héréditaires avec perte de fonction du gène RET peuvent déclencher la maladie de Hirschsprung (caractérisée par une absence de cellules nerveuses intestinales, provoquant une constipation chronique sévère et une distension intestinale) (Jorde *et al.*, 2004).

Des mutations avec gain de fonction du même gène entraînent un excès d'activité tyrosine kinase et une augmentation de la transduction du signal, conduisant finalement à une prolifération cellulaire et, en fonction du type et de la localisation de la mutation, à l'une des trois (3) formes de néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) (Jorde *et al.*, 2004).

- La NEM2A (ou syndrome de sipple) est caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde. Plus de 98% des cas de ce syndrome sont provoqués par des mutations faux-sens qui affectent les résidus cystéine du chaîne extracellulaire de la protéine RET.

- La NEM2B (ou syndrome de Gorlin) est similaire à la NEM2A. Pratiquement toutes les altérations à l'origine de la NEM2B sont des mutations faux-sens affectant le domaine à activité tyrosine kinase de la protéine RET. Aussi un syndrome se manifestant exclusivement par des carcinomes médullaires de la thyroïde familiaux peut être provoqué par des mutations des domaines extracellulaires et à activité tyrosine kinase de la protéine RET (Jorde *et al.*, 2004).

Des altérations somatiques de la protéine RET peuvent provoquer des carcinomes papillaires de la thyroïde, le type le plus fréquent de tumeurs thyroïdiennes. Soixante pour cent (60%) des carcinomes papillaires de la thyroïde observés chez les individus exposés aux retombées radioactives, provenant de l'accident survenu dans la réaction nucléaire de Tchernobyl, contenaient des altérations somatiques du gène RET (Jorde *et al.*, 2004).

B-Les translocations chromosomiques

Une découverte étonnante qui lie la cytogénétique et la génétique moléculaire du cancer est celle observée dans les cas où un proto-oncogène est activé par une translocation chromosomique. Deux exemples bien connus, qui ont été les deux premiers dans lesquels les points de cassure de la translocation ont été clonés, sont les translocations entre le chromosome 8 et le chromosome 14 dans le lymphome de Burkitt et la translocation entre les chromosomes 9 et 22 qui est observée dans la leucémie myéloïde chronique (Thompson *et al.*, 1995).

• Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt est une tumeur des cellules B touchant la mâchoire. Dans la plus part des tumeurs de ce type, le proto-oncogène *myc* est transloqué de sa position chromosomique normale en 8q24 dans une position distale par rapport au locus de la chaîne lourde des immunoglobulines en 14q32. Du point de vue cytogénétique, cette translocation 8:14 apparaît équilibrée (Thompson *et al.*, 1995) (figure 9).

La translocation vraisemblablement juxtapose un activateur ou d'autres séquences activatrices de la transcription, normalement associée avec le gène de l'immunoglobuline, près du gène *myc*.

Ce qui confirme cette hypothèse est l'observation d'autres translocations dans une plus petite proportion de cas de lymphomes de Burkitt impliquant également les gènes des chaînes légères des immunoglobulines sur le chromosome 22 ou sur le chromosome 2 (Thompson *et al.*, 1995). Ces translocations ont clairement un effet très important sur le gène *myc*, permettant à celui-ci d'être exprimé de façon incontrôlée (Thompson, 1995).

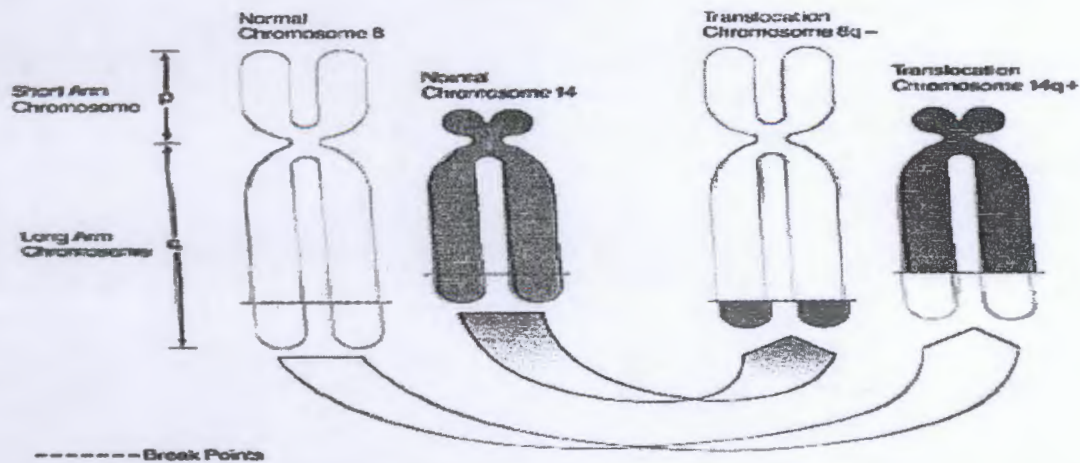


Figure 9: La translocation chromosomique du gène Myc dans le lymphome de Burkitt
(visualsonline.cancer.gov)

• Certains types de lymphomes B

Une translocation (14; 18) place le gène *bcl-2* (initialement situé sur le chromosome 18) dans la région du chromosome 14 où sont synthétisées les chaînes lourdes des immunoglobulines (Ig).

Le point de cassure sur le chromosome 18 se produit dans la 3' du gène (soit dans la partie 3' non traduite du dernier exon, soit bien en aval de ce dernier exon). Selon le point de cassure, la majeure partie; ou même la totalité de *bcl-2*, quitte donc le chromosome 18 (Etienne, 1999).

Le point de cassure sur le chromosome 14 se situe dans la région qui code pour les séquences J des chaînes lourdes (en amont de l'allèle J6 le plus souvent). Cette translocation aboutit à l'activation du gène *bcl-2*. Le gène *bcl-2* des cellules lymphoïdes B porteuses de cette translocation est alors exprimé de manière constitutive. Ces cellules échappent ainsi à l'apoptose qui, dans les conditions normales de formation du lymphocyte B, élimine les cellules où les recombinaisons d'Ig n'ont pas abouti (Etienne, 1999).

• Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Dans la leucémie myéloïde chronique, une petite région du chromosome 9 est transloquée sur le chromosome 22, tandis qu'une grande partie du chromosome 22 est transloquée sur le chromosome 9. Le chromosome 22 se trouve finalement raccourci. C'est le fameux "chromosome Philadelphie" (PH1), un marqueur habituel de la LMC, identifié dès 1960 (Etienne, 1999).

La translocation réciproque aboutit à la formation d'un gène chimérique 5' *bcr/ abl* 3' par accollement d'une grande partie du gène *bcr* (région régulatrice, promoteur, exons) et de la presque la totalité du gène *abl*.

Selon les patients, ce gène comprend ou non le petit exon 3 de la zone de cassure de bcr, et d'autre part les exons 1b et/ ou 1a de abl (figure 10).

Dans tous les cas, l'excision-épissage se fait de telle sorte que le transcrit d'exon 2 de abl est épissé par son extrémité 5', à l'extrémité 3' du transcrit du dernier exon bcr (donc 2 ou 3) situé au niveau du point de cassure de bcr. On comprend donc pourquoi même si le point de cassure est variable, à l'intérieur du gigantesque intron 1 de abl; et par conséquent même si les gènes chimériques formés peuvent être très différents d'un sujet à l'autre, par contre, la protéine issue du mARN sera identique, ou presque identique (à l'exception des acides aminés codés par l'exon 3 de bcr) (Etienne, 1999).

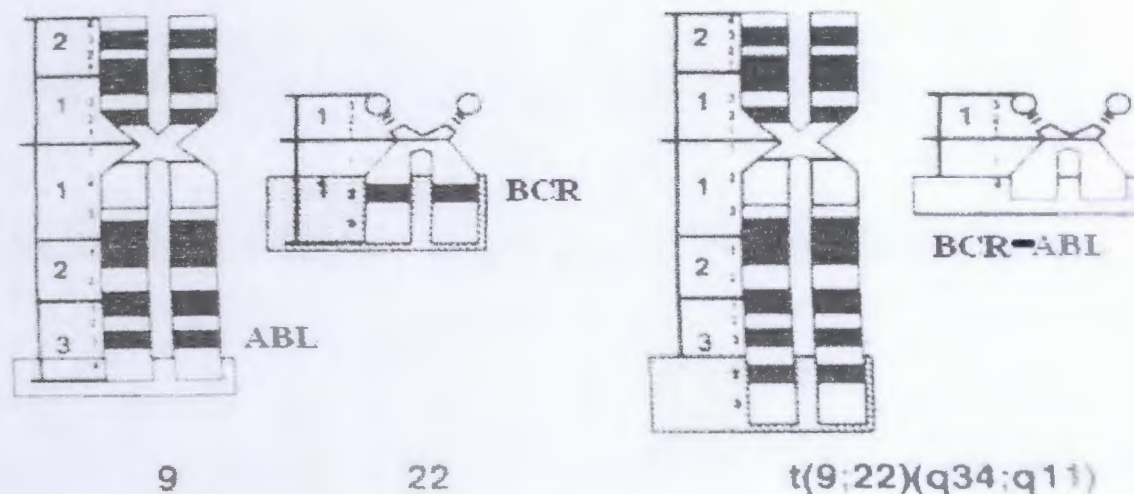


Figure 10: La translocation chromosomique t (9 ; 22) (Lafage-Pochitaloff, 2007)

C- Amplification génique

Il n'existe en général que 2 exemplaires de proto-oncogène par cellule produisant donc une certaine quantité de mRNA et de protéine. Dans certains cas on note une surexpression due à l'existence, dans l'ADN d'une cellule, de multiples copies d'un proto-oncogène.

Ainsi dans une lignée cellulaire (HL60) dérivée d'une leucémie myéloïde aigue humaine, le proto-oncogène "myc" a été trouvé en de multiples copies. Quand il a été observé qu'une expression était augmentée (surexpression), il est possible de rechercher si celle-ci est due à une amplification génique ou à une seule augmentation de la transcription.

Dans le travail de Riou et al (1989), on a observé que l'amplification et la surexpression de c-erb-B2 étaient corrélées aux cancers du sein de mauvais pronostic. Il est intéressant de constater qu'une augmentation de mRNA peut exister en présence d'un seul gène (Etienne, 1999).

L'étude de la surexpression due à une amplification génique ou à une augmentation de la transcription dans des cas de cancer n'a pas prouvé que cette expression est responsable de ces cancers. Inversement des surexpressions ont été observées dans des cellules normales. Il apparaît

donc que la surexpression d'un proto-oncogène n'est pas suffisante pour provoquer un cancer (Etienne, 1999).

II.3.3.2. Inactivation d'anti-oncogènes cellulaires

Les anti-oncogènes ou onco-suppresseurs sont des gènes qui peuvent, lorsqu'ils sont absents (perte d'une partie de chromosome), ou déficients, être à l'origine de certains types de cancers. Ces gènes codent des protéines ayant (directement ou nom) un effet répresseur sur certains oncogènes. On comprend donc que leur déficience permette l'expression de ces oncogènes. Les tumeurs observées dans ce type de déficience ont les plus souvent un caractère héréditaire. Il s'agit alors d'une transmission récessive (Etienne, 1999).

Un seul exemplaire du gène normal suffit au fonctionnement de la cellule. Les tumeurs ne s'expriment que si la délétion est homozygote, la première délétion est d'origine héréditaire : sur les deux allèles d'un anti-oncogènes transmis par les parents, l'un est défectueux. L'anomalie reste muette tant que l'autre allèle suffit aux besoins cellulaires. Ce sera donc la délétion ou la mutation du deuxième allèle sain situé sur l'autre chromosome qui révélera l'anomalie en déclanchant ou participant à la cancérogenèse (Etienne, 1999).

On cite quelques mécanismes responsables de l'inactivation d'anti-oncogènes :

A. les mutations et les délétions

• Les mutations du gène RB1

Les mutations héritées du gène RB1 prédisposent les individus porteurs au développement de cancers variés.

Bien que les cellules somatiques normales de ces patients soient hétérozygotes pour la mutation de RB1, leurs tumeurs contiennent des mutations dans les deux allèles du gène. La seconde mutation peut être une mutation ponctuelle, une délétion ou une interruption du gène causée par une aberration chromosomique. Le processus par lequel le second allèle, initialement sauvage, est muté dans une tumeur il est appelé perte hétérozygotie.

La perte d'hétérozygotie qui est une étape essentielle dans l'expression de ce cancer héréditaire, des mutations supplémentaires dans d'autres proto-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs sont nécessaires pour convertir les cellules tumorales en cellules malignes (Klug et al., 2006).

• Les mutations du gène TP53

Lorsque des mutations du DNA sont présentes en grand nombre dans une cellule, P53 arrête momentanément le cycle cellulaire, afin de permettre à la cellule de réparer ses lésions. Ainsi, Lorsque les mutations sont trop nombreuses pour être réparées, P53 oriente la cellule vers l'apoptose: il vaut mieux éliminer une cellule ayant un génome endommagé que de la laisser se multiplier.

L'inactivation par délétion ou mutation du gène codant P53 est fréquente dans de très nombreux cancers humains (colon, poumon, sein, cerveau, os, etc.)

Il peut se produire également que le gène soit normal, mais que son expression soit défectueuse à la suite d'une délétion concernant les gènes de régulation de P53.

Quand P53 est inopérante, ni le retardement du cycle cellulaire, ni l'apoptose ne se produisent: la cellule continue à se diviser en reproduisant les anomalies de son génome.

Il existe un syndrome très rare, dit de Li-Fraumeni, caractérisé par la survenue héréditaire de divers tumeurs (sein, cerveau, os, etc.). Une mutation touchant un seul allèle du gène TP53 reste cliniquement muette (car la forme normale de TP53 est dominante), mais il a été montré en 1990 que la transmission de ce gène muté pourrait prédisposer les membres d'une même famille à développer une tumeur (Etienne, 1999).

- **Les mutations du gène APC**

Le développement du cancer du colon résulte d'une prédisposition génétique au cancer connu sous le nom de polypose adénomateuse familiale (FAP). Dans la FAP, les individus héritent d'une copie mutée du gène APC (polypose adénomateuse). Ces mutations peuvent être des délétions, des décalages de cadre de lecture ou des substitutions de bases.

La présence d'une mutation sur un allèle du gène APC permet aux cellules épithéliales du colon d'échapper partiellement au contrôle du cycle cellulaire et de se diviser et former des amas de cellules appelés polypes ou adénomes. Les individus qui présentent cette hétérozygotie développent des centaines à des milliers de polypes du colon et du rectum tôt au cours de leur vie. Dans la FAP, chaque polype est un clone de cellules dont chacune porte une mutation du gène APC et le développement de polypes est un caractère dominant. Bien qu'il ne soit pas nécessaire que le second allèle du gène APC soit muté à ce stade, dans la majorité des cas il acquiert une mutation à un stade plus tardif du développement du cancer. Avec le temps, certains polypes acquièrent une série de mutations qui convertissent ces polypes bénins en tumeurs malignes (Klug et al., 2006).

- **Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2**

Les femmes portant une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 présentent un risque de 50 à 80% de développer un cancer du sein au cours de leur vie. Les mutations de BRCA1 augmentent également le risque de l'ovaire chez la femme (le risque au cours de la vie est de 20 à 50%), et elles entraînent une augmentation du risque de cancer de la prostate et de colon (Jorde et al., 2004).

Les mutations de BRCA2 provoquent également une augmentation du risque de cancer de l'ovaire (prévalence au cours de la vie de 10 à 20%). Approximativement 6% des hommes recevant une mutation de BRCA2 développeront un cancer mammaire; cela représente une augmentation d'un facteur 100 par rapport au risque dans la population masculine générale (Jorde et al., 2004).

La plus part des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 entraînent des protéines tronquées et une perte de fonction consécutive.

Comme pour les gènes RB1 et APC, les individus affectés héritent d'une copie mutée de *BRCA1* ou de *BRCA2*, puis subissent une perte somatique de l'allèle normal restant dans une ou plusieurs cellules (suivant ainsi le modèle à deux mutations des gènes suppresseurs de tumeurs). En revanche, contrairement aux gènes RB1 et APC, des mutations somatiques de ces gènes sont rarement observées dans les tumeurs du sein sporadiques (non héréditaires) (Jorde et al., 2004).

Bien que des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 constituent les causes les plus fréquentes du cancer du sein familial, cette maladie peut également être provoquée par des mutations héréditaires de plusieurs autres gènes suppresseurs de tumeurs. Par exemple les

mutations des gènes CHK2 et P53 peuvent provoquer le syndrome de Li-Fraumeni. Des mutations germinales survenant dans un gène suppresseur de tumeur appelé PTEN sont responsables du syndrome de Cowden (syndrome des hamatomes multiples), qui est caractérisé par la survenue de tumeurs bénignes multiples, et une sensibilité augmentée au cancer du sein. Certaines études ont suggéré que les porteurs hétérozygotes de mutation du gène ATM présentaient une augmentation de la sensibilité au cancer du sein, mais leurs résultats restent controversés (Jorde *et al.*, 2004).

- **les mutations des gènes DCC (Deleted in Colon Carcinoma) et TP53**

La troisième étape vers la malignité (dans le cas du cancer du colon "polypose adénomateuse familiales (FAP) " nécessite la perte de fonction des deux allèles du gène DCC. Il a été suggéré que le gène DCC est impliqué dans l'adhésion et la différenciation cellulaire. La mutation des deux allèles du gène DCC conduit à la formation d'adénomes de stade tardif avec de nombreuses protubérances en forme de doigt (villosités).

La progression d'un adénome tardif vers un adénome cancéreux est associée à la perte des allèles fonctionnels de TP53 (Klug, 2006).

Le produit du gène TP53 est essentiel à l'arrêt du cycle cellulaire en réponse à l'endommagement de l'ADN, et la perte de TP53 conduit à un taux de mutation élevé sur l'ensemble du génome (Klug, 2006).

CHAPITRE III

Quelques exemples sur des cancers prédisposés génétiquement

Cancer du sein précoce

Cancer du sein

Cancer métastatique de type épidermoïde

III.1.3. Correlations génotype-phénotype

L'existence de différents syndromes (sein seul, sein ovaire, ovaire seul) ou phénotypes (cancers faiblement ou fortement prolifératifs), laissent augurer de possibles corrélations entre génotype (type de mutation) et de phénotype (manifestations cliniques). Ainsi il a été observé que les mutations siégeant avant l'exon 13 gène BRCA 1 étaient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire. Des analyses de transfection ont également montré que les mutations du gène BRCA 1 entraînant une troncation de la protéine dans la région 5' étaient incapables d'inhiber la prolifération de lignées de cancers de l'ovaire, alors que l'allèle sauvage avait cette propriété. Cette région semble donc jouer un rôle "protecteur", ou tout au moins limitant, dans le développement des Cancers de l'ovaire (Gaudin, 2000). Il a également été retrouvé une corrélation entre le site des mutations germinales dans le gène BRCA 1 et la prolifération des cancers du sein. Les mutations se produisant dans les deux régions conservées sont le plus souvent associées à des tumeurs hautement prolifératives ($p = 0.0024$). A l'inverse, on retrouve plus fréquemment des tumeurs faiblement prolifératives lorsque les mutations touchent les régions variables (Gaudin, 2000).

Pour BRCA2, l'impact des mutations siégeant dans la zone « OCCR » (ovarian cancer cluster region) n'est pas, définitivement établi mais l'hypothèse d'un risque moindre de cancer du sein et/ou d'un sur-risque de cancer de l'ovaire ne peut être rejetée. Néanmoins pour l'instant, il n'est pas recommandé de tenir compte de cet élément dans les processus de décision (F. Eisinger et al., 2004).

III.1.4. Les tests génétiques de prédisposition aux cancers

La démarche de prédiagnostic en oncologie repose sur le principe que l'identification d'un risque tumoral chez un individu doit permettre de mieux le prendre en charge et qu'un résultat négatif peut être rassurant.

III.1.5. la recherche de mutations des gènes BRCA

Les prédispositions aux cancers du sein conjuguent toutes les difficultés du diagnostic génétique. En effet, toute histoire familiale de cancer du sein ne signifie pas prédisposition génétique, certaines histoires pouvant être fortuites et ne refléter que la fréquence de la maladie dans la population. A titre d'exemple. Trois sœurs atteintes de cancer du sein entre l'âge de 60 et 69 ans ont une probabilité de prédisposition génétique de l'ordre de 20% (Serre et al., 2002).

Les altérations des gènes BRCA sont en général différentes d'une famille à l'autre. Ces gènes sont dispersés sur des séquences codantes de très grande taille, rendant complexes et surtout laborieuses les études familiales. C'est pourquoi on privilégie les stratégies dites de balayage, notamment la DHPLC (chromatographie en phase liquide) illustrée par le résultat de la figure 11. (Serre et al., 2002).

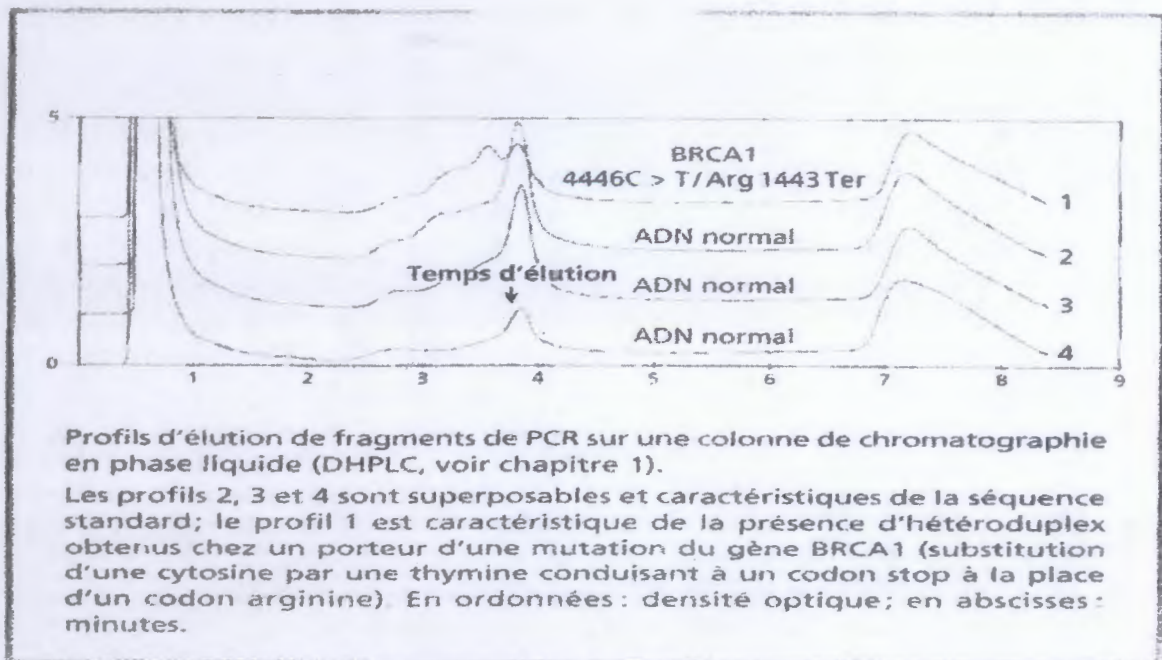


Figure 11 : Détection d'une mutation du gène BRCA1 par DHPLC (Serre et *al.*, 2002)

La sensibilité des stratégies classiques de détection de mutations de ces gènes est estimée à 70 %. Enfin, BRCA1 et BRCA2 ne sont impliqués que dans 65% des cas héréditaires suggérant qu'un ou plusieurs autres gènes sont encore à identifier. Ainsi, la sensibilité incomplète des méthodes d'analyse et l'existence d'autres gènes de prédisposition au cancer du sein limitent considérablement la signification d'un résultat négatif à l'issue d'une première analyse familiale, l'existence d'une prédisposition génétique ne pouvant être éliminée. Mais finalement, lorsqu'au terme de longues recherches, une femme s'avère porteuse d'un facteur génétique de prédisposition lui conférant un risque de cancer du sein de l'ordre de 80% à l'âge 80 ans et de cancer de l'ovaire de 20 à 40%, quelle prise en charge préventive peut-on lui proposer? A l'heure actuelle, deux grandes options s'ouvrent à elle: une surveillance précoce et rapprochée d'une part et la chirurgie prophylactique d'autre part (Serre et *al.*, 2002).

III.2. Le cancer médullaire de la thyroïde familiale (CMT)

III.2.1. Définition

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), aussi appelé "cancer thyroïdien à calcitonine", constitue une entité particulière au sein de la pathologie thyroïdienne (Monge, 2006). Le CMT a été du cadre des cancers thyroïdiens anaplasiques en 1959 par Hazard et collaborateurs sur la présence d'une substance amyloïde au sein de son stroma. Il est développé à partir des cellules C ou cellules parafolliculaires qui dérivent de la crête neurale et sont responsables de la sécrétion de calcitonine (CT) (Leclère et *al.*, 2001).

Le CMT représente 5 à 10% des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe aux alentours de 1 à 2% (Seri et Derolx, 2007). La forme sporadique représente 75% des cas de CMT et a un pic d'incidence entre la quatrième et la sixième décennie. La forme familiale représente environ 25% des cas de CMT et s'intègre dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiple de type 2 (NEM 2) (Tubiana et *al.*, 2002). Cette

forme et liée à des mutations constitutionnelles du proto-oncogène RET et est transmise sur un mode autosomique dominante avec une pénétrance proche de 100%.

Les NEM 2 comportent trois formes cliniques. La NEM 2A décrite par Siple, en 1961, est la plus fréquente (60% des cas) et associe CMT, phéochromocytome et hyperparathyroïdie. La NEM 2B décrite par Gorlin est plus rare (5% des cas) et associe CMT, phéochromocytome, ganglioneuromatose et dymorphie de type Marfan (Leclère et al., 2001). La troisième forme est le CMT familial isolé ou FCMT représente 35% des cas est variant de la NEM 2A, dans ce cas, il existe des antécédents de CMT familial sans les autres manifestations cliniques (phéochromocytome ou hyper parathyroïdie par hyperplasie (Leclère et al., 2001 et Tubiana et al., 2002).

III.2.2. Corrélation phénotype-génotype

Des corrélations phénotype-génotype sont observées. Dans la NEM 2B, une mutation spécifique est retrouvée dans 98% des cas au niveau du codon 918 sur l'exon 16. 85% des familles de NEM 2A présentent une mutation du codon 634 sur l'exon 11 et 14% une mutation sur l'exon 10. Dans les familles de FCMT des mutations peuvent être observées sur tous les exons 8, 13, 14 et 15 sont considérées comme reliées le plus souvent au phénotype FCMT, mais il existe des exceptions rendant nécessaire la recherche régulière d'un phéochromocytome et d'une hyperparathyroïdie dans toutes les familles quel que soit le phénotype apparent. Devant un cas de NEM 2B, la recherche de la mutation débutera par l'étude de l'exon 16. en cas de NEM 2A et de FCMT, l'étude portera d'abord sur les exons 10 et 11, et en cas de négativité sur tous les autres exons.

III.2.3. Dépistage du CMT

III.2.3.1. Dépistage biologique

La valeur basale normale de CT est <10 pg/mL chez le sujet sain. En cas de pathologie des cellules C, la valeur de CT est plus élevée. Une concentration élevée de CT peut aussi être observée dans les thyroïdites chroniques, l'insuffisance rénale, les tumeurs neuroendocrines et chez les patients tabagiques.

Après stimulation par la Pentagastrine (pg), la concentration de CT reste inférieure à 10pg chez 80% des sujets de tous ages confondus et chez 100% des sujets de moins de 20 ans. Elle ne dépasse pas 50 pg/mL dans les autres cas. Une concentration de CT stimulée ≥ 100 pg/mL après test à la Pentagastrine est en faveur d'une pathologie médullaire.

Lors de l'exploration d'un nodule solide de la thyroïde, l'intérêt du dosage systématique de la calcitonine a été souligné. La sensibilité et la spécificité sont de 70 et 80% et une concentration de CT basale supérieur à 35 pg/mL correspond à un CMT.

On rappelle que devant un CMT isolé, il faut suspecter une forme familiale s'il existe une atteinte bilatérale, un caractère multifocal et une hyperplasie des cellules C associée (Tubiana et al., 2002).

III.2.3.2. Dépistage génétique du CMT

Le dépistage génétique des sujets prédisposés a été effectué par analyse de liaison à partir de 1987, puis par recherche directe de mutation du gène RET à partir de 1993 (Leclère et al., 2001). En l'absence de mutation connue du gène RET, il peut être utile d'effectuer un test à la Pentagastrine, un pic de CT >100 pg/mL est synonyme d'hyperplasie à cellules C ou de cancer médullaire, alors qu'un pic <30 pg/mL est considéré comme normal.

En cas de mutation connue du gène RET, le dépistage génétique peut être effectué, par recherche directe de la mutation à partir de l'ADN lymphocytaire sur une simple prise de sang après information et accord du patient signé.

De même que pour le cas index, la présence d'une mutation doit être confirmée par une nouvelle analyse sur un second prélèvement alors que les sujets non porteurs de la mutation sont dispensés de toute surveillance ultérieure, ceux qui sont porteurs de la mutation doivent bénéficier d'une prise en charge précise: réalisation d'un test à la Pentagastrine, recherche des autres atteintes d'une NEM 2, (phéochromocytome +++), thyroïdectomie précoce s'il s'agit de NEM 2B.

En cas de mutation non identifiée, alors qu'il s'agit d'une forme familiale, les analyses de liaison doivent être effectuées, mais elles ne sont possibles que si deux cas de CMT sont connus dans la famille et que deux cas de CMT sont connus dans la famille et que deux sujets sains sont (prélevés Tubiana *et al.*, 2002).

III.3.Cancer colorectal familiale ou héréditaire

Le colon est en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au dessus du corps de la 3ème vertèbre sacrée. C'est le second cancer, en termes de fréquence, chez la femme (après le cancer du sein) et le troisième chez l'homme (après le cancer du poumon et celui de la prostate) (Boyle, Ferlay, 2005). Les cancers coliques ont une fréquence élevée en France : chaque jour, 100 personnes apprennent qu'elles ont un cancer colorectal. Plus exactement, on découvre 33 000 nouveaux cas par an, et 16 000 personnes en meurent (données Francim, 1995). Chez les non-fumeurs, ils sont la deuxième cause de mortalité par cancer. Les hommes sont un peu plus touchés que les femmes (taux d'incidence de 40 et 27 pour cent-mille, respectivement (données CIRC, 2002). En Afrique et en Asie, il y a beaucoup moins de cancers colorectaux qu'en Europe du Nord ou aux États-Unis (jusque 20 fois moins). De plus, les émigrants qui quittent un pays pauvre pour un pays où le risque est important, voient leur taux de cancer colorectal augmenter dans les 10-20 ans qui suivent leur migration. Ces faits suggèrent que le mode de vie, alimentation et efforts physiques, joue un rôle important sur le risque de cancer. Ceci conduit à penser qu'une prévention efficace est possible.

Il s'agit essentiellement d'un cancer de l'âge mûr, près de 85 % des cas survenant après 65 ans (Ballinger, Anggiansah ,2007). Sa fréquence semble augmenter (Ballinger, Anggiansah, 2007).

Les formes héréditaires (transmission mendélienne) sont rares (moins de 5% des cas) même si un antécédent familial est retrouvé dans près d'un cinquième des cas (Lynch, 2003). Les formes familiales seraient de meilleur pronostic (Chan, 2008).

III.3.1.Les types du cancer colorectal (CCR)

III.3.1.1.Polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est un syndrome de predisposition au cancer colorectal héréditaire, de transmission autosomique dominante (Chuong Ho *et al.*, 2003), qui touché environ un individu sur 10 000 et qui est responsable de près de 1 % des CCR (Olschwang, 2001; Bronner, 2003).

La PAF se caractérise par la survenue hâtive de plus de 100 polypes adénomateux Colorectaux et des manifestations extracoliques. Le cancer est inévitable, car au moins un des

polypes colorectaux se transformera en tumeur maligne, en l'absence de colectomie prophylactique. Le cancer peut survenir à tout âge, de la fin de l'enfance à l'âge de 70 ans, l'âge médian au diagnostic clinique étant de 40 ans. La PAF est une affection de pénétrance élevée (95 % des personnes atteintes présentent des polypes à l'âge de 35 ans). (Chuong Ho et al., 2003).

III.3.1.1.1. Génétique et corrélation phénotype-génotype

Chez les patients avec phénotype AFAP plus d'une trentaine de mutations distinctes ont été identifiées. Elles sont situées à l'extrémité 5' dans les exons 3 et 4 du gène APC (cluster dans les 10 codons associés à la classique FAP) ainsi que des mutations dans l'exon 6, 9, et dans l'intron 9) et à l'extrémité 3'. Il peut s'agir de délétion complète du gène comme dans la FAP, ou de changement paire de base ou cadre lecture à l'origine d'un codon stop et d'une protéine tronquée. Les expressions phénotypiques sont variables suivant le site de mutation.

Les mutations en 3' et de l'exon 9 sont associées à un nombre moins important de polypes; les mutations en 5' sont associées à un nombre variable de polypes et à des manifestations digestives hautes plus sévères. Il existe cependant une large variabilité des relations génotype-phénotype au sein de l'AFAP probablement liée à une interaction avec des acteurs non héréditaires ou environnementaux dans des gènes voisins du gène APC. Les mutations dans d'autres gènes non liés à APC, ou dans l'allèle sauvage peuvent jouer un rôle. Certaines combinaisons de mutation confèrent un avantage sélectif résultant dans une variabilité phénotypique. Il existe un continuum entre FAP et AFAP dont la distinction peut être jugée par certains aspects arbitraire (Sabate, 2006).

III.3.1.2. Syndrome de Lynch

Le syndrome HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)/Lynch est une forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux, pourvoyeuse de 3 % environ de l'ensemble des cancers colorectaux (Institut National du Cancer, 2009).

Le syndrome de Lynch (HNPCC) est une affection courante caractérisée par une prédisposition, transmise de façon autosomique dominante, au cancer colorectal d'apparition précoce (âge moyen de 44 ans), un risque accru de cancer de l'endomètre utérin et une incidence accrue d'autres cancers. Ce syndrome est causé par des mutations germinales de cinq gènes des systèmes de réparation de l'ADN : MSH2, MLH1, PMS1 (Postmeiotic Segregation increased, s. cerevisiae, 1), PMS2 (Postmeiotic Segregation increased, s. cerevisiae, 2) et MSH6. Les mutations vont de la troncature à la perte du site d'épissage, de mutations faux-sens aux petites délétions. Les mutations de MSH2 et de MLH1 sont plus fréquentes dans les cas de cancer colorectal précoce survenant dans des familles à risque élevé que dans les familles exemptes de risque. L'analyse de l'expression des protéines MSH2 et MLH1 par des méthodes de coloration immunohistochimique (CIH) démontre que la disparition des protéines MSH2 et MLH1 représente un des premiers incidents de la cancérogenèse endométriale. (Chuong Ho et al., 2003).

III.3.2. Dépistage

III.3.2.1. Sujets à risque moyen, dit "standard", de cancer colorectal

Un dépistage de masse concerne des gens dont le seul risque connu est lié à l'âge, ils vont au devant d'une population bien portante, asymptomatique et non demandeuse de soins.

Le cancer colorectal remplit tous les critères OMS du dépistage de masse :

- Il s'agit d'une maladie fréquente et grave représentant un problème de santé publique;
- Un traitement efficace (la chirurgie) est possible ;
- Ils disposent d'un test unique de dépistage, assez sensible et spécifique, facile à réaliser, dénué de risque et peu onéreux ;
- Une réduction de la mortalité par cancer a été démontrée grâce à ce dépistage.

Outre les critères de réalisation, il faut actuellement respecter un certain nombre de règles juridiques : être conforme aux fichiers (loi informatique et liberté), assurer information et consentement éclairé de la personne, définir clairement les responsabilités (médecins ou organismes décideurs en fonction des problèmes possibles).

Ce dépistage de masse cible la population à risques (avant 45 ans, c'est inutile). Le test n'est pas un examen à visée diagnostique mais simplement un examen faisant le tri entre des sujets qui n'ont peut-être un cancer.

Lorsque ce test de dépistage est positifs, il doit déboucher – si possible dans 100 % des cas – sur une véritable procédure diagnostique.

Quelques conditions de réalisation doivent être rappelées encore : pour qu'un test soit efficace, plus de 50 % de la population qui reçoit la test doit déboucher sur des procédures diagnostiques; les tests négatifs doivent être renouvelés ; il faut arriver à faire la part entre les faux positifs et les faux négatifs et tenir compte des coûts sociaux et économiques d'un tel dépistage.

En pratique, la méthode la mieux évaluée dans le cas d'un dépistage de masse est la recherche d'un saignement occulte dans les selles par un test hémocult 2, le mieux connu et le plus utilisé (Hoerni *et al.*, 2001).

III.3.2.2. Sujets à risqué élevé

- Apparentés de patient atteint: coloscopie tous les 5 ans, recherché de saignement occulte dans les selles.
- Maladie inflammatoire de l'intestin étendue : une surveillance endoscopique tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution conseillée (Monge *et al.*, 2006).

III.3.2.3. Sujets à risque très élevé

On suspecte une predisposition lorsqu'il y a plusieurs cas de cancer colorectal dans la famille, même sur plusieurs générations consécutives, ou un cas de CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, ou plusieurs cas de cancer touchant d'autre comme l'endomètre.

- Pour le syndrome de cancer colique familiale sans polypose: en cas de suspicion d'une prédisposition génétique; une analyse génétique est. proposée. si la mutation est. présente chez

un homme, le risqué de développer un CCR sera de 70 à 80 % avant 70 ans. si la mutation est présente chez une femme, il est abaissé à 30-40 %. La femme aura également un risque de 30 à 40 % de développer un cancer de l'endomètre avant 70 ans. la mesure preventive sera de faire

une coloscopie tous les 2 ans associée, chez la femme, à un examen gynécologique annuel. ces personnes ont également un risqué – mais moindre - de développer d'autres cancers, toutefois ils ne sont pas dépistés systématiquement. Si la mutation est absente, le risque est le meme que celui de la population générale.

- Pour la polypose familiale, un diagnostic génétique est aussi possible en cas de mutation. Le dépistage par rectosigmoidoscopie se fait tous les ans à partir de la puberté, avec possibilité d'une chirurgie prophylactique (Mange et al., 2006).

Au cours des 30 dernières années les études ont constitué un apport majeur pour la compréhension de la transformation tumorale. Elles ont ouvert un domaine nouveau de la génétique : l'étude des prédispositions aux cancers. Aujourd'hui, les situations les plus simples de prédisposition ont été identifiées : monogénique, risque tumoral élevé, phénotypes associés. Plus de 70 gènes ont été identifiés et une grande partie d'entre eux font l'objet de tests génétiques. L'indication des tests, la prise en charge en aval des sujets à risque doivent être réfléchies de façon collégiale

L'essentiel des gènes de prédisposition aux cancers obéissant à un modèle mendélien dominant ont été identifiés, d'autres associés à des prédispositions au déterminisme plus complexe devraient sans doute être identifiés.

Certaines caractéristiques cliniques évocatrices de prédisposition génétique ont été décrites dans les modèles que sont le rétinoblastome, la polypose colique familiale et le cancer médullaire de la thyroïde. Il s'agit de la précocité, de la bilatéralité, de la multifocalité des atteintes, de l'existence d'un stade précancéreux (polypose, hyperplasie des cellules C) ou d'associations tumorales (cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome). Cependant, pour les tumeurs communes, il est souvent difficile d'affirmer l'hérédité et ainsi de différencier un cas sporadique d'un cas héréditaire (association fortuite de tumeurs sporadiques, ou cas sporadiques associés à des cas héréditaires). Pour porter le diagnostic de cas héréditaire ou de prédisposition génétique, il faut rechercher des arguments supplémentaires, et notamment une histoire familiale évocatrice (au moins trois apparentés de premier ou deuxième degré atteints dans la même branche parentale, ou deux cas si l'un est précoce ou bilatéral), l'existence dans la famille ou chez un même individu d'associations tumorales caractéristiques (cancers du sein et sarcome), ou de certains symptômes évoquant un syndrome.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abdelali M. Génétique humaine. Edition 3.01.4836. 2006; P : 135-137.

Abraham RT. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases. *Genes Dev.* 2001; P: 2177-2196.

Agopian J, Navarro J-M, Gac A-C, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, Gauduchon P, Ruminy P, Lebailly P, Nadel B, Roulland S. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. 2009.

Albert Thomas, (2009).IARC. France. P: 1.

American Institute for Cancer Research (AICR) .2010.

Article de l'UICC Intitulé « Obesity causes 100.000 Cancer Cases Annually ». *sd*

Ballinger AB et Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ.* 2007; 335:715-718.

Barlow C, Denney PA, Shigenaga MK, Smith MA, Morrow JD, L. J Roberts, II, Wynshaw-Boris A, Levine RL. Loss of the ataxia-telangiectasia gene product causes oxidative damage in target organs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96. 2001; P: 9915-9919.

Barzilai A et Yamamoto K. DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair (Amst).* 2004; 3(8-9):1109-15.

Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi M. Non -Thermal Effects of RF Electromagnetic Fields (International commission on Non-Ionizing Radiation Protection . WHO). Geneva. World Health Organization. 1997; P: 54.

Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi M. Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields (International commission on Non-Ionizing Radiation Protection. WHO). Geneva. World Health Organization. 1998; P: 54.

Bosch F X, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C J L M, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J cline pathol* 2002; 55: 244-265.

Bosch FX et de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer-Burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.*2003; 31:3-13.

Bosset J F et Rouanet P. Cancer colorectal. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2005 ; P : 1.

Bott L, Thumerelle C, Cuvelier JC, Deschildre A, Vallée L, Sardet A. Ataxia telangiectasia. a review. *Arch. Pediatr.* 2006; 13(3):293-8. Epub 2006 Jan 19.

Boyer B, Jouanneau J, Tucker G, Valles AM, Sastre X, Moens G, Thiery JP. La métastase cancéreuse. *Médecine sciences.* 1999; 6: 442.

Boyle P. causes du cancer en France. *Nouvelles données scientifiques.* 2007.

Boyle P et Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004 . *Ann Oncol.* 2005; 16:481-8.

Bronner MP.Gastrointestinal inherited polyposis syndromes. *Mod Pathol.* 2003; 16:359-65.

Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 2000; 78: 1078-1092.

Burkitt D, A sarcoma involving the jaws in African children, dans *The British journal of surgery*, vol. 46, n° 197, 1958; p. 218-23.

Burkitt D. Lymphome de Burkitt et lymphomes viro-associés sur un site consacré à la médecine tropicale. 2006.

Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, Miles JH, Wang CH, Stratton R, Pilarski R, Eng C. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet.* 2005; 42:318-21.

Calmes B. Department des affaires medicales et reglementaires. *Revue: oncology.* Springer Paris, v 6, n° 7, 2004; 467-478

Campagne C, Jule S, Estrada M, Bernex F, Egidy G. Le mélanome Cutané: et si laennec avait raison? Recherche d'un marqueur de malignité commun chez les mammiferes. *Bull. Acad. Vét.* Tome 163 - N°1. France. 2010; P: 57.

Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 292-308.

Chakib A, Hliwa W, Marih L, Himmich. Maladi de Kaposi au cours de l'infection par le virus VHI au Maroc. (à propose de 50ans). *Service de maladies infectieuses, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.* 2003; p 86

Chan JA, MD, MPH; Meyerhardt JA, MD, MPH; Niedzwiczek D, PhD; Hollis, MS; Saltz LB, MD; Mayer RJ, MD; Thomas J, MD, PhD; Schaefer P, MD; Whittom R, MD; Hantel A, MD; Goldberg RM, MD; Warren RS, MD; Bertagnoli M, MD; Fuchs CS, MD, MPH. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2008; 299:2515-2523.

Chuong Ho, Srabani Banerjee, Shaila Mensinkai. Le diagnostic moléculaire au regard de syndromes de prédisposition à un cancer héréditaire: le dépistage génétique et son retentissement clinique. 2003. P: 28.

Conclusions du centre international de recherche sur le cancer (CIRC). *sd*

Courby S. Les syndromes myélodysplasiques. 2005; P: 2.

Dang CV, F Li, LA Lee. « Could MYC induction of mitochondrial biogenesis be linked to ROS production and genomic instability? ». Dans *Cell Cycle*. 4. n° 11. 2007 P: 1465-6.

Dehmani O. Les facteurs cancerigènes .2008; [www.chufes.ma /amirf/cours/biologie/41 pdf](http://www.chufes.ma/amirf/cours/biologie/41.pdf).

Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. "The molecular biology of chronic myeloid leukemia", *Blood*. vol. 96, n°10. 2000.

Doll R et Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the united states today. *J Natl Cancer Inst*. 1981; 66: 1191-1308.

Dominguez-Sola D, Ying CY, Grandori C et al. *Nature*. 2007; 26; 448(7152):445-51.

Dossier d'information sur le cancer du sein sur le site de l'inserm. *sd*

Dumitrescu RG et Cotarla I. Understanding breast cancer risk. where do we stand in 2005 . *J Cell Mol Med*. 2005; 9(1):208-21.

Dupont-Gaudin H. *Brcal*. 2000. [Http://:www.unibioreims.pagesperso-orange.fr](http://www.unibioreims.pagesperso-orange.fr).

Efeyan A et Serrano M. p53: guardian of the genome and policeman of the oncogènes. *Cell Cycle*. 2007May 2; 6(9):1006-10.

Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P-H, Lansac J, Lefranc J-P, Lesur A, Noguès C, Pierret J, Puy-Pernias S, Sobol H, Tardivon A, Tristant H, Ville R. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Edi Elsevier*. France. 2004; 54:230-250.

Eng C, Reardon W, Zhou X. A novel germline mutation of the PTEN gene in a patient with macrocephaly, ventricular dilatation, and features of VATER association.. *Med Genet. National Centre for Medical Genetics. Dublin*. 2001; 38(12): 820-823,

Enjeux médicaux des cancers sur le site de l'inserm. *sd*

Etienne J et Clauser E. 8^{ème} Edition. Abrégés. Le cancer : Biochimie génétique. Biologie moléculaire. Edi Masson. 2004; pp 213-262.

Etienne J. Biochimie génétique biologie moléculaire. Edi Masson. Paris. 1999 ; P : 287-295.

Fédération internationale des organisations de travailleurs de la métallurgie (FIOM). Cancers professionnels/Zerocancer. Guide syndical de prévention. Suisse. 2007; P: 06

Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis, dans *Oncologist*, vol. 11, n° 4, 2006; 375-83.

Franco EL et Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23:2388-94.

Gloria Y.F. Ho PhD, Robert Bierman MD, Leah Beardsley NP, Chee J. Chang PhD, Robert D. Burk MD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 388: 423-428.

Harvard Center for Cancer prevention. Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. Environmental pollution. *Cancer Causes Control*. 7 Suppl. 1996; 1: S37-S38.

Hayes RB, Songnian Y, Dosemeci M, Linet M. Benzene and lymphohematopoietic malignancies in humans. *Am J Ind Med*, 2001; 40: 117-126

Health Effects Institute. Asbestos in public and Commercial Buildings: A Literature Review and synthesis of Current Knowledge. MA. Health Effects Institute. Boston. 1991.

Heron J F. Faculté de Médecine de Caen Cancérologie générale. France. 2009.

Hoerni B, Bécouarn Y, Brunet R, Bui N B, Bussièrès E, Eghabali H, Evrard S, Fonck M, Kantor G, Robert L, Soubeyran P. Cancérologie et Hématologie. Ed MASSON, Paris. 2001; p1-14 ;154-167.

[Http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_du_côlon](http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_du_côlon). Données CIRC. 2002.

[Http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_du_côlon](http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_du_côlon). Données Francim. 1995.

IARC UV and Solar Radiation. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to humans. Vol 55. Lyon. IRC Press. 1992.

IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vols 1-78. Lyon. IARCPress. 1972-2001.

IARC. Man-made Vitreous Fibres. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 81. IARCPress. Lyon. 2002.

IARC. Overall Evaluations of carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42 (IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans. Suppl.7). IARCPress. Lyon. 1987.

Institut National Du cancer, cancer du sein. 2008.

Institut National du Cancer. Chirurgie prophylactique des cancers avec predisposition génétique (syndrome HNPCC / lynch), Boulogne-Billancourt. 2009; P: 8

Jauzein F. Le multigénisme dans le cancer du sein, avec prépondérance de gène. 2010.

John EM, Miron A, Gong G et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic Ggroups].JAMA. 2007; 298: 2869-2876.

Jorde, L B, Carey J C, Bamshad M J, White R L. Génétique médicale. Edi Elsevier SAS. Paris. 2004; P : 268-287.

Kaplan J C et Delpech M. Biologie moléculaire et médecine. Flammarion Médecine Sciences. 3^{ème} édition. Paris. 2007; P : 494.

Khayat D et Jacob O. les chemins de l'époir: comprendre le cancer pour l'éviter et le vaincre. 2005.

Klug W, Cummings M, Spencer Ch, avec la contribution de Ward S. Génétique. De pearson education France. 8^{ème} édition. Paris. 2006; P: 458-460.

Lacroix L, Soria J C, Bidart J M, Schlumberger M. Oncogènes et tumeurs de la thyroïde. Institut Gustave-Roussy. Edi John Libbey Eurotext. 2005; vol. 92, n°1. P: 38.

Lafage-Pochitaloff M. Chromosomes et Cancer: Le modèle de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).Ecole d'été de Biologie de Luminy. Laboratoire de Cytogénétique Onco-hématologique .CHU Timone enfants et Université de la Méditerranée. Marseille. 2007.

Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P et Bogard M. KRAS et cancer colorectal : un pas de géant vers la médecine personnalisée. Revues générales et analyses prospectives. Edi ElsevierMasson. France. 2009 ; P : 202.

Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. Immuno-analyse et biologie spécialisée. Edi Elsevier. Paris. France. 2006 ; vol 21. P : 217.

- Lavin MF, Kozlov S.** ATM activation and DNA damage response. *Cell Cycle*. 2007;15; 6(8):931-42.
- Leclère J, Orgiazzy J, Rousset B, Shilienger J L, Wémeau J L.** La thyroïde: des concepts à la pratique clinique. Elsevier SAS, Paris, 2^{ème} édition. 2001; pp 484-487.
- Leenhardt L.** (DMCT / InVS : Rapport sur les recommandations pour la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers de la thyroïde (sous presse) : contribution au GTNDO. 2003; P: 5.
- Lena H, Corre R, Denis M.** Un regard simple sur la biologie moléculaire du cancer bronchique: K-ras. Service de pneumologie. CHU Rennes. France. 2010; P: 5-8.
- Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH, Nogues C, Bieche I, Birnbaum D, Pallud C, Jacquemier J, Sobol H.** Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res*. 2000; 60: 1206-1210.
- Lynch HT et de la Chapelle A.** Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348:919-932.
- Mckinlay A.** A possible health effect related to the use of radiotelephones. *Radiological Protection Bull*. 187: 9-16. 1997; P: 55.
- McKinnon J.** ATM and ataxia telangiectasia. *EMBO Rep*. 2004; 5(8): 772-776.
- Michalawski M B.** Etude des épigenétiques des tumeurs des enfants: le cas des épendyomes et des neuroblastomes. 2006; P: 27-28.
- Monge M, Bergeron Ch, Lacroix I, Olichon D, Schlageter M-H.** Cancérologie et Biologie. Marqueurs Tumoraux organe par organe. de Elsevier Masson SAS. 2006; P: 3; 224-225.
- Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, Chalmers TC, Mosteller F.** Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1992; 82: 995-963.
- Moussard CH.** Biologie moléculaire Biochimie des communication cellulaire. de boeck et larcier. Bruxelles. 2005; P: 288-294.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(6): 518-527.

Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:924-30.

Negura1 L, Anca-Mihaela Huma1, Vlad Arteni1. Implication de certaines mutations dans les genes BRCA1 et BRCA2 sur la predisposition au cancer du sein et au cancer ovarien. *anale scientifique de l'université TOM VIII.*2007; P: 40.

Nkondjock A et Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Edi Médecine/Science.* 2005; 21: 175-80.

Olschwang S. Les polyposes intestinales: Aspects génétiques. *Gastroenterol Clin Biol;* 25:B26-B30. 2001; P: 6.

Organisation mondiale de la santé (OMS). *sd*

Organisation Mondiale de la Santé. Fact Sheet No. 187: Air Pollution. OMS. Genève. 2000.

Organisation Mondiale de la Santé. Viral cancers : EBV sur le site de l'OMS.

Palan PR. *Clin. Cancer. Res.* 1996; 2: 181-185.

Pandey K R. Occupational cancer kills more than 200.000 people a year. *BMJ.* 2007; 334:925.

Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M. Occupational Cancer in Developing Countries (IARC Scientific Publications. No 129. IARCPress. Lyon. 1994.

Perlemuter L, Quevauvilliers J, Perlemuter G, Amar B, Aubert L, Pitard I. *Cancérologie Hémathopathies.* Edi Masson. Paris. 2005; P : 41-43.

Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnet-Griness O et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations [archive]. *N Engl J Med.* 2007; 357:115-123.

Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment [archive]. *Breast Cancer Res.* 2004; 6:R8-R17.

Rochant H. "La leucémie myéloïde chronique en 2001". *Hématologie.* numéro spécial. vol. 7. 2001.

Rotman G et Shiloh Y. ATM: from gene to function. *Hum Mol Genet.* 1998; 7(10):1555-63.

Sabate J-M. Service de Gastroentérologie Hôpital Louis Mourier. Colombes. 2006; P: 22-23.

Schlumberger M. Contribution au GTNDO. 2003; P: 5.

Scotté F, Colonna P, Andrien JM. Cancérologie. Ellips; Paris. 2002; 9-56

Seri N et Derolx C. Cancer médullaire de la thyroïde. 2007.

Serre J.L, Boileau C, Boutros N et al. Les diagnostics génétiques. Edi Dunod. Paris. 2002; P:173-190.

Sobol H, Bignon YJ, Bonaiti C, Cuisenier J, Lasset C, Lortholary A, Nogues C, Stoppa-Lyonnet D, Eisinger F, and the french Cooperative Network/Groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Four years analysis of cancer genetic clinics activity in France from 1994 to 1997: a survey on 801 patients. Dis Markers. 1999; 15: 15-29.

Takubo K, Hirao A, Ohmura M, Azuma M, Arai F, Nagamatsu G, Suda T. Premeiotic germ cell defect in seminiferous tubules of Atm-null testis, Biochemical and Biophysical Research Communications. 2006; 29; 351(4):993-8.

Taylor AM et Byrd P.J. Molecular pathology of ataxia-telangiectasia. J. Clin. Pathol 58. 2005; P: 1009-1015.

Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood. 1996; 15; 87(2):423-38.

Thompson T. Génétique médicale. Flammarion Médecine-Science. 5^{ème} édition. Paris.1995 ; P : 377-378.

Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E. Cancer: causes. Occurrence and control (IARC Scientific Publications. No, 100 IARC Press. Lyon. 1990.

Tubiana M N et Fronçoise A. Cancers: prévention et dépistage. Ed Masson, Paris. 2002; pp 167-179.

Tubiana M N. Cancers : prévention et dépistage. Le quotidien de médecine Edi Masson. Paris. 2002; P : 26.

Tubiana M N. La prévention du cancer et la relation dose-effet : l'effet cancérigène des rayonnements ionisants. Cancer/Radiothérapie. Edi ElsevierMasson. Paris. France. 2009; vol 13. P : 241-242.

Turgeon M L. Clinical hematology: theory and procedures, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p 283.

- US National Institute for Environmental Health Sciences.** Report of the EMF-Rapid Programme. NIEHS. 1999; P: 54-55.
- Verger PL, Chérié-Challine D, Champion Ph, Habert H, Isnard M, Jouan Ph, Pirard Tirmarche M. Vidal :** cancers de la thyroïde en France et accident de Tchernobyl : évaluation des risques potentiels et recommandations pour le renforcement des connaissances épidémiologiques. BEH N°21. 2001; P : 5.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 1999; 189:12-19.
- Weinstein IB.** The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and implication for cancer prevention and treatment-twenty- seventh G.H.A clowes memorial award lecture. *Cancer research*. 1988; 48: 4135-4143.
- Williams JH, Phillips TD, Montants JK, Aggarwal D.** Aflatoxicose humaine dans les pays en voie de développement: un examen de la toxicologie, de l'exposition, des conséquences potentielles de santé et des interventions. *AMJ Clin Nutr* 2004 ; 80 :1106-22.
- Wirth N, Bohadana A, Spinosa A, Martinet Y.** Pollution de l'air intérieur Les pathologies respiratoires liées au tabagisme passif. France. 2009.
- World Cancer research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR).** Food, Nutrition and the prevention of cancer- a global perspective. Washington D.C. 1997.
- World Cancer research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR).** Food, Nutrition and the prevention of cancer- a global perspective. Washington D.C. 2007.
- Wylam Faught, John Jeffre, Peter Bryson , Lesa Dawson, Janice Kwon, Susie Lau, Robert Lotocki Diane Provencher .** Prise en charge du cancer spinocellulaire de la vulve. 2006; 646.
- Xu Y.** DNA damage: a trigger of innate immunity but a requirement for adaptive immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology* 6. 2006; P: 261-270.
- Yin KJ MD. PhD, Chen SD MD, Lee JM MD. PhD, Xu J PhD, Hsu CY MD. PhD.** ATM gene regulates oxygen-glucose deprivation-induced nuclear factor- κ B DNA binding activity and downstream apoptotic cascade in mouse cerebrovascular endothelial cells. *Stroke* 33). 2002; P: 2471-2479.
- Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA.** Risks of developing lung cancer in relation to exposure to fumes from Chinese-style cooking. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25: 309-316.

Angiogenèse : un processus décrivant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants.

Anoxie : privation des cellules des tissus vivants de l'apport d'oxygène, cause des troubles et de la mort provoqués par l'asphyxie.

Apoptose : On nomme apoptose (ou mort cellulaire programmée, ou suicide cellulaire) le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.

Ataxie téléangiectasie : aussi nommée **syndrome de Louis-Bar** (code CIM-10 : G11.3), est une pathologie génétique autosomique récessive. Elle appartient au groupe des phacomatoses.

Autogreffe : une greffe où donneur et receveur sont la même personne.

Autosome : chromosome dont les informations génétiques n'interviennent pas dans la détermination du sexe.

Calcitonine : la calcitonine est une hormone (peptide de 32 acides aminés) hypocalcémiante (diminue le taux de calcium dans le sang) et n'a aucune action sur le métabolisme du phosphore, qui participe au métabolisme du calcium et non phosphore.

Cancer broncho-pulmonaire : cancer développé aux dépens des tissus des bronches et des poumons. Les cancers broncho-pulmonaire sont des cancers bronchiques, les seuls cancers véritablement développés à partir du tissu pulmonaire étaient les cancrs secondaires.

Cancer du cerveau ou tumeur du système nerveux central : regroupe plusieurs formes de tumeurs susceptibles de se développer dans le cerveau.

Cancers de l'endomètre : sont des adénocarcinomes qui se développent le plus souvent après la ménopause. Leur genèse est en relation avec une hyperoestrogénie (oestrone).

Carcinome basocellulaire : est un cancer de la peau dont l'évolution est très favorable sous traitement.

Carcinome hépatocellulaire : le carcinome hépatocellulaire (CHC), ou hépatocarcinome, est un cancer primitif du foie. C'est le 8^{ème} cancer dans le monde par ordre de fréquence et le plus fréquent des cancers primitifs du foie.

Carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ou spinocellulaires regroupent des tumeurs épithéliales malignes cutanées primitives qui expriment une différenciation malpighienne et sont distinctes des carcinomes basocellulaire

Catastrophe de Tchernobyl : est un accident nucléaire qui s'est produit le 26 avril 1986 dans la centrale nucléaire Lénine en Ukraine. Cet accident a conduit à la fusion du cœur d'un réacteur, au relâchement de radioactivité dans l'environnement et à de nombreux décès, survenus directement ou du fait de l'exposition aux radiations.

Cellules de Purkinje: sont des neurones GABAergiques du cortex cérébelleux, découvertes par Jan Purkinje au cours du XIX^e siècle.

Champ électromagnétique: est la représentation dans l'espace de la force électromagnétique qu'exercent des particules chargées.

Chirurgie: partie de l'art médical qui consiste à faire avec la main ou à l'aide d'instruments certaines opérations sur le corps de l'homme.

Chromatographie en phase liquide: DHPLC: (denaturing high performance liquid chromatography) une technique de séparation analytique en fonction de l'hydrophobicité et préparative des molécules d'un composé ou un mélange de composés.

Chrysotile: ou « amiante blanc », est une variété de fibres d'amiante.

Colectomie : est une opération chirurgicale qui correspond à l'ablation du côlon. Elle peut aussi être accompagnée de l'ablation du rectum

Coloscopie ou colonoscopie : est l'examen visuel du côlon par l'intermédiaire d'une sonde appelée coloscope. C'est une endoscopie digestive permettant l'exploration du rectum et de la totalité du côlon jusqu'à la jonction iléo-colique (intestin grêle).

Congénitale: une maladie congénitale est une maladie ou une malformation présente à la naissance. Une maladie congénitale n'est pas forcément d'origine génétique, c'est-à-dire liée à une anomalie des chromosomes ou de leurs gènes constitutifs (elle peut être due à une intoxication par exemple).

Cotinine: La cotinine est un alcaloïde trouvé dans le tabac, elle est aussi un métabolite de la nicotine. Le mot «cotinine» est un anagramme de «nicotine», utilisé comme un biomarqueur d'exposition à la fumée du tabac et a également été vendu comme antidépresseur sous le nom de marque Scotine.

Crocidolite: une variété de riebeckite, inosilicate de la famille des amphiboles de formule $\text{Na}_2\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Fe}^{\text{II}}_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$. C'est un amiante, souvent appelé amiante bleu.

Cyclosporine: un agent immunosuppresseur dont l'utilisation thérapeutique.

Dépistage: le dépistage, en médecine, consiste en la recherche d'une ou de plusieurs maladies ou d'anomalies dites "à risques" chez les individus d'une population donnée. Ces investigations sont suivies ou non de consultations médicales, d'examens cliniques et de traitements.

Diethylstilbesterol: un œstrogène artificiel qui a été largement utilisé pour traiter le cancer de la prostate.

Douves de foie: la petite douve du foie (genre *Dicrocoelium*) responsable de la cachexie aqueuse du mouton ou de la distomatose chez l'homme. La grande douve du foie (*Fasciola hepatica*) responsable de la fasciolose.

Dysmorphie de type Marfan: le syndrome de Marfan, ou maladie de Marfan, est une maladie génétique, se transmettant sur le mode dominant, du tissu conjonctif. Elle atteint l'ensemble des organes du corps humain : l'œil, le squelette et le système cardio-vasculaire.

Dysplasie: une malformation ou déformation résultant d'une anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe, qui survient au cours de la période embryonnaire ou après la naissance.

Endoscopie: est une méthode d'exploration et d'imagerie médicale ou industrielle qui permet de visualiser l'intérieur (*endon* en grec) de conduits ou de cavités inaccessible à l'œil.

Epidémiologie: l'épidémiologie est l'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies des populations humaines. Il s'agit d'une science qui se rapporte à la répartition, à la fréquence et à la gravité des états pathologiques.

Epigénétique : signifie littéralement "sur la génétique". Pour simplifier, il s'agit d'une "couche d'informations supplémentaires" qui sont inscrites de façon réversible dans l'ADN.

Époxydes: sont des substances chimiques comportant un oxygène ponté sur une liaison carbone-carbone. On parle également d'oxacyclopropanes (nomenclature systématique) ou encore d'oxiranes.

Fibroblaste : est une cellule présente dans le tissu conjonctif

Ganglion lymphatique : petit organe appartenant au système lymphatique, qui joue un rôle fondamental dans le fonctionnement du système immunitaire.

Helicobacter pylori : bactérie responsable de gastrites et d'ulcères ; elle est retrouvée chez la majorité des patients ayant un ulcère du duodénum.

Hémocult: Détectant dans les selles le sang venant d'un saignement (hémorragie) discret et inapparent (occulte) du tube digestif, ce test simple est proposé pour le dépistage du cancer du côlon et du rectum, un des plus fréquents dans les pays développés, qui guérit plus souvent s'il est reconnu tôt

Hyperparathyroïdie: l'hyperparathyroïdie est une production anormalement élevée d'hormone parathyroïdienne (PTH) par les glandes parathyroïdes. L'augmentation de PTH entraîne une augmentation du taux de calcium plasmatique.

Hyperplasie: l'hyperplasie est un terme médical désignant une augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe due à une augmentation du nombre de ses cellules.

Hypoxie: signifie littéralement pauvre ou amoindri en dioxygène.

Iatrogène: une maladie, un état, un effet secondaire, etc. sont iatrogènes lorsqu'ils sont occasionnés par le traitement médical. En grec, le mot signifie littéralement "provoqué par le médecin" (*iatros* : médecin ; *génès* : qui est engendré), ou par d'autres professionnels de la santé, par exemple par un pharmacien.

Maladie neurodegenerative : Maladie du système nerveux causée par la perte ou l'incapacitation de neurones. Par exemple la maladie de Creutzfeld-jacob (perte de neurones), la sclérose en plaques (perte de la myéline), la maladie d'Alzheimer (perte de neurones cholinergiques), la maladie de Parkinson (perte de neurones dopaminergiques)

Maladies inflammatoires intestinales: Inflammation chronique, non spécifique de la VOIE GASTROINTESTINALE. L'étiologie peut être génétique ou environnementale

Mélanome: est un cancer de la peau ou des muqueuses, développé aux dépens des mélanocytes.

Néoplasies endocriniennes multiples: sont des pathologies syndromiques regroupant plusieurs maladies ou caractéristiques. Comme leur nom l'indique, il s'agit d'affections cancéreuses graves.

Nitrosamines: sont des substances chimiques, classées cancérigènes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elles sont notamment présentes dans la fumée résultant de la combustion du tabac.

Oestrogènes: ou **estrogènes** constituent un groupe de stéroïdes, dont la fonction, à l'état naturel, est d'être une hormone sexuelle femelle primaire.

Ostéosarcome: un ostéosarcome (sarcome ostéogène) est la plus courante des tumeurs malignes osseuses primaires. Il s'agit d'une tumeur maligne du tissu conjonctif (doux) dont les cellules néoplasiques présentent une différenciation ostéoblastique et forment de l'os tumoral.

Pénétrance: pourcentage des sujets porteurs d'une mutation dominante (hétérozygote) ou récessive (homozygote) et expriment la maladie (exemple: la pénétrance du rétinoblastome est du 80 p.100).

Pentagastrine: analogue synthétique de la gastrine.

Phéochromocytome: un phéochromocytome est une affection tumorale parfois maligne. Cette tumeur se développe à partir des cellules chromaffines de la médullosurrénale.

Polymavirus: les polyomavirus font partie de la famille des Papovaviridae. Ce sont des virus dont le génome est constitué d'ADN bicaténaire circulaire. Les trois virus principaux sont, chez le singe : le *Simian virus 40* (SV40), et chez l'humain : les *BK polyomavirus* (BKPyV ou BKV) et les *JC polyomavirus* (JCPyV ou JCV).

Polype: en médecine, un polype est un adénome, ou tumeur bénigne, se développant sur les muqueuses. La présence de nombreux polypes sur une même muqueuse est appelée polypose.

Prédisposition: une prédisposition génétique est la configuration génétique d'un organisme qui le rend vulnérable à un problème de santé, l'environnement et les relations de l'organisme avec celui-ci ayant également une influence plus ou moins importante sur l'apparition ou non du problème.

Protéine Hbx: la protéine HBx est une protéine virale de 17 kDa, de localisation cytoplasmique, qui semble jouer un rôle important dans la réplication du VHB. Il a été montré que cette protéine pouvait activer la transcription de gènes cellulaires ou viraux in vitro.

Rectosigmoïdoscopie: IL s'agit d'un examen visuel des parois du rectum, du côlon sigmoïde et du côlon gauche.

Rétinoblastome: est une tumeur maligne de la rétine apparaissant habituellement avant l'âge de 5 ans. Ce cancer survient chez les enfants porteurs de deux allèles pathologiques du gène RB1. Le rétinoblastome peut atteindre un œil ou les deux.

Sarcome de Kaposi: le sarcome de Kaposi est lié à l'infection par l'herpèsvirus humain HHV8. Ce virus qui existe sous forme endémique en Afrique se développe particulièrement chez les individus co-infectés par le VIH et l'HHV8.

Schistosome: schistosoma est un genre du règne animal contenant des vers plats qui sont responsables en tant que parasites de l'homme des bilharzioses. Leurs hôtes intermédiaires sont des mollusques d'eau douce (bulin, planorbe, ... selon l'espèce).

Sédentarité: un mode de vie caractérisé par une fréquence faible voire nulle de déplacements.

Sénescence: ou **vieillesse** est un processus physiologique qui entraîne une lente dégradation des fonctions de l'organisme.

Syndrome de Cowden: le syndrome de Cowden, ou maladie de Cowden, est une rare maladie génétique caractérisé par des hamartomes multiples et disséminés et par un risque accru de développer certaines tumeurs malignes.

Syndrome de Li-Fraumeni: le syndrome de Li-Fraumeni fait partie des syndromes génétiques prédisposant au cancer qui se transmettent sur un mode dominant autosomique. Il fut découvert en 1969 par deux épidémiologistes et Joseph Fraumeni à partir d'une étude portant sur 648 enfants atteints de cancers des muscles (rhabdomyosarcome).

Syndrome de Lynch: le cancer colorectal héréditaire sans polyposé (syndrome de Lynch) est une susceptibilité augmentée de développer un cancer du côlon et un cancer de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, du foie, de l'appareil urinaire supérieur, du cerveau et de la peau. Le colon est exempt de polypes.

Syndrome des hamartomes: le syndrome des hamartomes par mutation du gène PTEN comprend le syndrome de Cowden, le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, le syndrome de Protée et le syndrome de Protée-like.

Syndromes myélodysplasies: sont des maladies de la moelle osseuse ou affections clonales myéloïdes des cellules souches hématopoïétiques, qui ne sont pas des carences en molécules nécessaires à la synthèse de ces cellules. On a montré qu'une dysfonction des cellules progénitrices de l'os pouvaient induire une myélodysplasie.

Prédisposition génétique aux cancers

Résumé

Le cancer est une pathologie multifactorielle liée à des anomalies au niveau des gènes, soit des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs ou des gènes de réparation de l'ADN. Les facteurs de risque sont variées, environnementaux ou génétiques, ces derniers rendent l'homme prédisposé à cette maladie. Certains types de cancers sont détectés comme des cancers héréditaires, dues à des mutations des deux allèles de chromosome, plus que des cancers sporadiques comme : le cancer du sein , de l'ovaire , de la thyroïde, du colonetc

Mots clés : Cancer, proto-oncogène, gène suppresseur de tumeurs, gène de réparation de l'ADN, facteur de risque, allèle.

Abstract

Cancer is a multifactorial disorder linked to abnormalities in genes or proto-oncogenes, tumor suppressor genes or genes of DNA repair. Risk factors are varied, environmental or genetic, these later make a man prone to this disease. Some cancers are detected as hereditary cancers due to mutations in both alleles of a chromosome, rather than sporadic cancers such as: breast , ovarian, thyroid, colon cancers ... etc. ..

Key words: Cancer, proto-oncogene, tumor suppressor gene, DNA repair gene, Risk factor, allele.

الملخص

السرطان مرض متعدد العوامل ناتج عن حدوث خلل على مستوى الجينات إما الجينات المسرطنة الاولية ، الجينات المكثفة للأورام أو جينات إصلاح الحمض النووي. وتتنوع عوامل الخطر بين بيئية و وراثية ، هذه الاخيرة تجعل الإنسان عرضة لهذا المرض. تم الكشف عن بعض أنواع السرطان بأنها وراثية و التي تسببها طفرات على مستوى أليلي الكروموسوم ، أكثر من كونها سرطانات متفرقة مثل : سرطان الثدي ، المبيض ، الغدة الدرقية وسرطان القولون... الخ

الكلمات المفتاحية: السرطان، الجين المسرطن الاولي، الجين المكثف للأورام، جين إصلاح الحمض النووي، عمل الخطر أليل.