République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique

Université de Jijel

BC.08/07

Faculté des Sciences
Département du Biologie Moléculaire et Cellulaire

01/02

Mémoire

De fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes Supérieures (D.E.S)

Option : Biochimie

Thème

المكتبة

BIOLOGIE MOLECULAIRE DES CANCERS COLORECTAUX

Devant le jury :
Encadreur : Dr RECHRECHE Hocine
Examinateur : Mr AICHOUR Ridah

Présenté par :
ZEGGANE Karima
REMOUM Aziza

Promotion -Juin 2007

Remerciement

Au terme de ce travail :

Nous tenons à remercier tout d' abord Dieu le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire , la forte volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guidé vers le bon chemin.

Puis, nous tenons à cœur à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur Dr.RECHRECHE HOCINE qui nous a suivi tout au long de ce travail et à le remercier infiniment pour leur conseils avisés, pour leur disponibilité continuelle et pour leur encadrement déterminé. Merci de nous avoir partager vos connaissances avec tant d'enthousiasme, de patience et de gentillesse.

Nous remercions vivement à notre examinateur *Mr.AICHOUR RIDHA d'avoir accepté de faire partie de notre jury et qui a sacrifié de leur temps afin d'examiner et d'évaluer ce travail. Nous leur témoignons toutes nos reconnaissances.*

Nos plus vifs remerciements et toutes nos reconnaissance vont à tous les enseignants du département de Biochimie-Microbiologie de l'université de Jijel et en particuliers ceux qui nous ont transmis leur savoir durant les quatres ans. Nous leurs témoignons toute notre reconnaissance.

Nous ne serions bien sûr jamais arrivées là sans l'aide et le soutien de nos familles. 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, de vos attentions constantes, merci pour tout. Nous espérons vous rendre le bonheur que vous nous apportez.

Remoum Aziza

Zeggane karima

Table des matières

Chapitre I- Introduction..... 01

Chapitre II- Généralités sur les CCR

II.1- Côlon-rectum..... 04
II.2- Epidémiologie..... 04
II.3- Histopathologie des CCR..... 05
II.4- Facteurs de risques..... 06
II.5- Prédispositions héréditaires aux CCR..... 07
II.5.1- La FAP..... 07
II.5.2- Syndrome de Lynch..... 08
II.5.3- Syndrome de Muire-Torre..... 09
II.5.4- Syndrome de Turcot..... 09
II.5.5- Syndrome de Gardner..... 09
II.6- Cancers colorectaux sporadiques..... 10
II.7- Symptômes des CCR..... 10
II.8- Prévention et dépistage des CCR..... 11
II.9- Facteurs pronostiques..... 13
II.10- Traitement des CCR..... 14
II.10.1- Chirurgie..... 14
II.10.2- Radiothérapie..... 14
II.10.3- Chimiothérapie..... 14

Chapitre III- Bases moléculaires des CCR

III.1- Gènes impliqués 16
III.1.1- Oncogènes..... 16
III.1.1.1- Le gène K-RAS..... 16
III.1.1.2- Le gène C-myc..... 19
III.1.1.3- Le gène de la protéine β-caténine..... 19
III.1.2 - Gènes suppresseurs de tumeurs..... 21
III.1.2.1- Le gène APC..... 22
III.1.2.2- Le gène p53..... 23
III.1.2.3- Le gène DCC..... 25
III.1.2.4- Le gène DPC4..... 26
III.2- Apoptose et carcinogénèse colique..... 26
III.3- Instabilité microsatellitaire..... 28
III.4- Instabilité chromosomique..... 29
III.5- Altération de la méthylation de l'ADN..... 30

Chapitre IV- Nouvelles approches de diagnostic et de traitement

IV.1- Diagnostic moléculaire..... 31
IV.2- Nouveaux traitements..... 33
IV.2.1- Thérapie génique..... 33
IV.2.2- Immunothérapie..... 33
IV.2.3- Inhibiteurs spécifiques des Métalloprotéinases..... 34

Chapitre V- Discussion et conclusion 35

ABREVIATIONS

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ARD: Armadillo Repeat Domain

ATP: Adenosine Triphosphate

BAX: Bcl-2-Associated X

Bcl-2: B cell leukemia/ lymphoma-2 protein

CAM: Cell Adhesion Molecules

CCR : Cancers Colorectaux

CpG : Cytosine phosphate Guanosine

DCC : Deleted in colorectal carcinomas

EGF: Epidermal Growth Factor

FAP: Familial Adenomatous Polyposis

GAP: GTPase Activating Protein

GDP: Guanosine Diphosphate

GEF: Guanine nucleotide Exchange Factors

GRF: Guanine nucleotide Releasing Factors

GSK-3β: Glycogène Synthase Kinase-3β

GTP: Guanosine Triphosphate

HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

K-RAS: Kristein-RAS

LEF: Lymphocyte Enhancer Factor

LOH: Loss Of Heterozygosity

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MAPKK: Mitogen Activated Protein Kinase Kinase

MCC: Mutated in Colorectal Cancer

MLH: Mut L Homolog

MMR: Mis Match Repair

MSH : Mut S Homolog

MSI: Microsatellite Instabilities

PCR: Polymerase Chain Reaction

PI3K: Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase

PMS: Post Meiotic Segregation

p53: Protein 53

RER: Replication Errors

Tcf 4: T cell factor 4

TGF-β RII: Transforming Growth Factor beta Receptor type II

β–Trcp: β– transducin Repeat Containing Protein

Chapitre I

Introduction

Le, cancer reste plus que jamais une préoccupation médicale majeure puisque l'extrapolation des courbes actuelles prévoit qu'il deviendra, au cours des prochaines années, la première cause de mortalité dans les pays développés. En dépit des progrès réalisés dans le domaine du diagnostic et du traitement, le taux de mortalité lié au cancer ne cesse d'augmenter. Le nombre total de nouveaux cas de cancer à travers le monde a dépassé la barre des 10 millions en 2000, parmi ceux-ci 62% sont décédés. À l'heure actuelle, il est possible d'évaluer le nombre de personnes atteintes d'un cancer à 22 millions **[1]**. Les cancers les plus répandus sont les cancers du poumon, du sein, du colon et de l'estomac. Avec plus d'un million nouvelles victimes, parmi lesquelles 40-50% sont décédées, le cancer du côlon constitue à lui seul un réel problème de santé publique, en raison de sa fréquence et de sa gravité, qui est vingt fois répandus dans les pays occidentaux pour les deux sexes confondus comparés au reste du monde **[2]**. En Algérie, les CCR sont en nette progression. Quatre mille nouveaux cas sont enregistrés chaque année et le taux de mortalité touche entre 40 à 50% de personnes atteintes avec 2500 hommes et 1500 femmes. Sachant que ses principales causes sont généralement de type environnemental ou génétique.

Parmi les facteurs environnementaux, il s'agit essentiellement de facteurs alimentaires avec une alimentation trop riche en graisses, farines, protéines et viandes ainsi qu'une consommation d'alcool excessive ou alors une carence en fibres alimentaires. Par ailleurs, environ 15% des cancers colorectaux sont à dominance génétique héréditaire. Les deux formes familiales les mieux définies sont la polypose familiale adénomateuse (ou familial adenomatous polyposis; FAP pour les auteurs anglo-saxons) et le cancer colorectal héréditaire non polypeux (ou hereditary non polyposis colorectal cancer; HNPCC). Ces formes familiales sont caractérisées par l'apparition des cancers colorectaux chez les individus relativement jeunes; l'âge moyen du diagnostique est de 42 ans **[3]**. Brièvement, dans le cas de la FAP, les techniques de génétique moléculaire ont permis de localiser une délétion sur le chromosome 5 **[4]** qui résulte en la synthèse d'une protéine APC (Adenomatous Polyposis coli) tronquée. Dans le syndrome HNPCC, les gènes mutés appartiennent à la famille des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN **[5]**. Par exemple, on observe dans 45% des cas une mutation de hMSH2 et dans 49% des cas une mutation de hMLH1.

Par opposition aux formes familiales, on définit les formes sporadiques (soit 85% des cas) qui sont caractérisées par une apparition nettement plus tardive (âge moyen du diagnostique

est 70 ans). Ces formes sporadiques sont peu fréquentes avant 50 ans et augmentent après 60 ans. De manière intéressante, on retrouve dans les cancers sporadiques certaines mutations caractéristiques de cancers colorectaux familiaux: par exemple, APC est muté dans 70% des cancers sporadiques **[6]**. Ce fait a conduit à une recherche intensive des fonctions de la protéine APC dans les cellules épithéliales coliques et a permis de déterminer que cette protéine intervient dans les phénomènes d'adhésion cellulaire (via son interaction avec la E-cadhérine) et de contrôle de la prolifération cellulaire (via son interaction avec le facteur de transcription Tcf-4) **[7]**.

À cause de son impact sur la santé humaine et de l'espoir de pouvoir le guérir, les CCR restent un objet de recherche intense pendant des dizaines d'années. Bien que ces travaux ait fait progresser de façon remarquable notre connaissances des bases cellulaires et moléculaires des CCR, ils n'ont pratiquement pas en l'impact sur la prévention et l'amélioration du taux de survie des individus affligés de cette maladie qui reste, tous stades confondus, aux alentours de 50% à 5 ans. Les traitements habituels, comme la chimiothérapie et les radiations, sont incapables de tuer sélectivement les cellules cancéreuses sans endommager en même temps les cellules normales comme le montrent les effets secondaires qui accompagnent ces traitements. Les cancérologues ont cherché, pendant de nombreuses années à mettre au point des traitements plus efficaces et moins affaiblissants.

Le XXe siècle coïncide avec la naissance de la Génétique: débutant avec la redécouverte des travaux de Mendel précisément en 1900, se poursuivant par l'élaboration de la théorie chromosomique de l'hérédité au début du siècle, la découverte de l'ADN comme support biochimique de l'information génétique, l'élucidation de sa structure, et l'explosion de la Biologie Moléculaire à partir des années 70. Et l'aube du XXIe siècle verra vraisemblablement le patrimoine génétique de l'homme intégralement décrypté. La Biologie Moléculaire est un domaine encore en pleine évolution mais déjà suffisamment développé pour que nul ne puisse, aujourd'hui, l'ignorer. Cette nouvelle discipline est le fruit d'une accumulation de résultats de recherches fondamentales. Leur développement au cours de ces vingt dernières années, en permettant la description d'anomalie récurrente dans les CCR, a profondément bouleversé notre connaissance des mécanismes de la cancérogenèse. Les enjeux de l'étude cytogénétique et moléculaire des CCR concernant aussi bien le diagnostic, le pronostique et la thérapeutique. Longtemps le diagnostic restreint aux taux sériques de l'antigène carcino-embryonnaire, d'intérêt limité, les facteurs biologiques potentiellement

utiles à la prise en charge des CCR se sont développés ces dernières années avec l'essor de nouvelles techniques de Biologie Moléculaire.

Notre travail est organisé en cinq chapitres qui s'intitulent successivement: introduction, généralités sur les CCR, leurs bases moléculaires, leurs nouvelles approches thérapeutiques et enfin une discussion et conclusion.

II.1- Côlon-rectum

Le côlon et le rectum constituent la partie terminale du tube digestif. Le côlon est situé dans la cavité abdominale et fait suite à l'intestin grêle. Il est de 1,5 mètre, et constitué de plusieurs segments formant le cadre colique : caecum, côlon ascendant ou côlon droit, côlon transverse, côlon descendant ou côlon gauche. Il se termine par le côlon sigmoïde qui lui-même débauche sur le rectum, partie terminale du gros intestin de 15 cm **(Figure 1)**. Le côlon-rectum n'est pas un organe vital : si son ablation est nécessaire, l'homme peut survivre avec au besoin une stomie ou un anus artificiel. Sa fonction est de concentrer les matières fécales par réabsorption d'eau et de sel. Une flore bactérienne saprophyte et symbiotique, qui se développe activement et intensément dans le côlon, se charge de la dégradation des résidus et des fibres alimentaires qui n'ont pas été dégradés et assimilés dans l'intestin grêle.

Le côlon est constitué de 4 couches reliées entre elles par un tissu conjonctif **[8]**. Chacune de ces couches est capable de fonctionner indépendamment des autres et sont de l'extérieur vers l'intérieur: la séreuse; la muscularis propria (muscles longitudinaux et muscles circulaires); la sous muqueuse et la muqueuse.

II.2- Epidémiologie

Dans le monde, les cancers colorectaux sont les troisième cause de mortalité par cancer (après le cancer du poumon et de la prostate) chez l'homme et la deuxième cause de cancer (après le cancer du sein) chez la femme, leurs incidence varie dans un rapport de 1 à 30 entre les régions à risque élevé et les régions à risque faible **[3]**. Les zones géographiques à bas risque incluent l'Amérique Centrale, l'Amérique du Sud et les régions rurales d'Afrique et de Chine; et celui à haut risque incluent l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Australie **[9]** **(Figure 2)**.

Dans les pays à haut risque, il existe une large prépondérance des localisations distales des cancers colorectaux. Ainsi, le côlon sigmoïde et le rectum totalisent 2/3 des cas **[10]** alors qu'ils représentent une partie mineure du gros intestin humain. Les études de suivie des populations migrantes des pays à bas risque vers les pays à haut risque (par exemple de la Chine vers les Etats-Unis) font apparaître une augmentation de l'incidence de cette pathologie en l'espace d'une à deux générations **[9]**. De plus, l'incidence du cancer colorectal tend à croître dans les régions traditionnellement à bas risque qui adoptent un comportement de type occidental, notamment sur le plan alimentaire (cas du Japon).

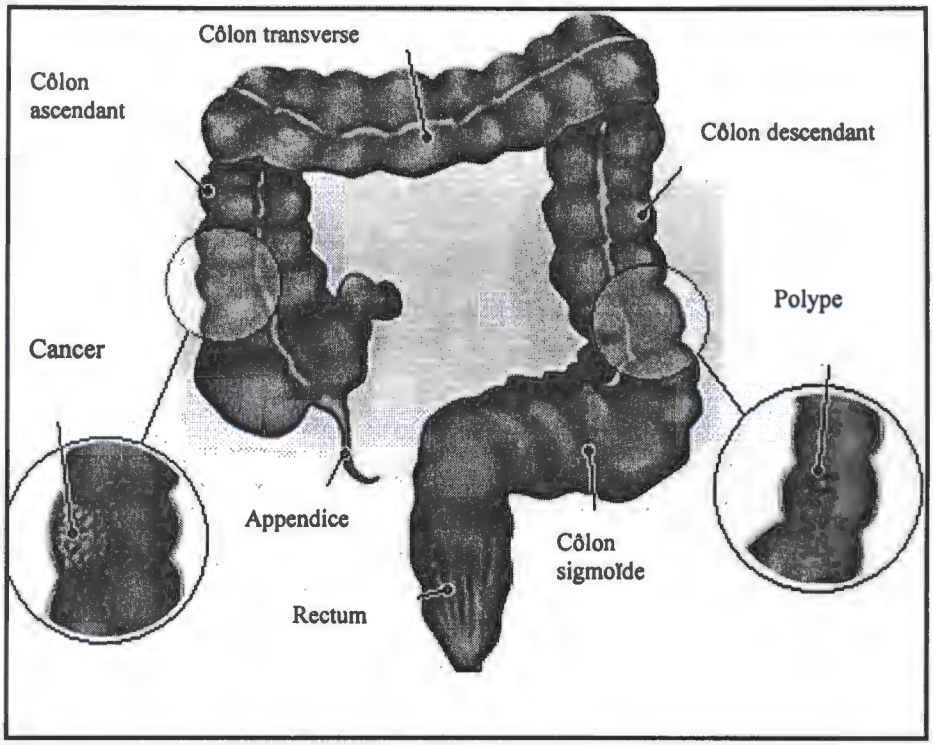

Figure 1. Représentation schématique des différentes parties du gros intestin

Figure 2. Distribution des taux de mortalité par cancers colorectaux dans le monde (tous âges). Les chiffres représentent les taux de mortalité par les CCR.

Quoique ces arguments épidémiologiques doivent être pris avec précaution en tenant notamment compte du fait qu'une augmentation de la longévité doit contribuer à augmenter l'incidence de cette maladie du $3^{ème}/4^{ème}$ âge, ces faits statistiques suggèrent qu'une part appréciable du risque de cancers colorectaux peut être imputé à l'environnement. Une étude récente réalisée sur des paires de vrais et faux jumeaux, estimant que les vrais jumeaux ont un patrimoine génétique identique et un environnement similaire; et que les faux jumeaux ont un patrimoine génétique différent et un environnement similaire; ont permis d'estimer que 65% du risque des cancers colorectaux dépend de facteurs environnementaux **[11]**.

II.3- Histopathologie des cancers colorectaux

Environ 80 % des CCR dérivent des tumeurs bénignes de type polypes adénomateux **(Figure 3)** qui sont les plus fréquents dans la population générale où ils atteignent environ une personne sur quatre après 65 ans et restent, en générale, de petites tailles. Seule une petite proportion de ces polypes (10 %) vont grossir, puis delà de 1 cm de diamètre et vont donner naissance, dans 25% des cas, à un cancer qui est plus répandus dans le côlon sigmoïde et le rectum que celui du côlon droit.

Classiquement du point du vue microscopique, les polypes adénomateux s'implantent sur la muqueuse colique soit par l'intermédiaire d'un pédicule de longueur variable (adénome pédiculé) soit directement (adénome sessile) **(Figure 3)**. Exceptionnellement, un cancer peut se développer sur un adénome à peine surélevé et de petite taille appelé adénome plan. L'architecture d'un adénome peut être de type tubuleux, tubulovilleux ou villeux. L'adénome est définit comme un foyer circonscrit de dysplasie épithéliale. La dysplasie englobe des anomalies d'architecture, le cytologie et de différenciation, et se divise en 3 grades: légère, modérée, sévère. Chez un sujet donné, le risque de dysplasie sévère augmente avec la taille, le nombre de polypes adénomateux et le pourcentage du contingent villeux. Le risque de cancérisation est inférieur à 5 % pour les adénomes mesurant moins de 1 cm et supérieur à 50 % pour les adénomes villeux de plus de 2 cm. Le taux de cancérisation des adénomes tubulleux est environ 5 % et celui des adénomes villeux de 40 %. Le caractère néoplasique de la lésion est affirmé dés qu'il y a rupture de la membrane basale et envahissante du chorion, ce qui correspond à la définition du carcinome intra muqueux. Il n'y a pas de risque d'extension ganglionnaire ou métastasique pour les carcinomes intra muqueux. Dés qu'il franchit la musculaire muqueuse et atteint la sous muqueuse, le carcinome est considéré comme invasif et risque de métastase. La durée de la séquence adénome-cancer est estimée à 10 ans. Dans le cas des adénomes plan la transformation maligne survient plus fréquemment et plus précocement **[12]**.

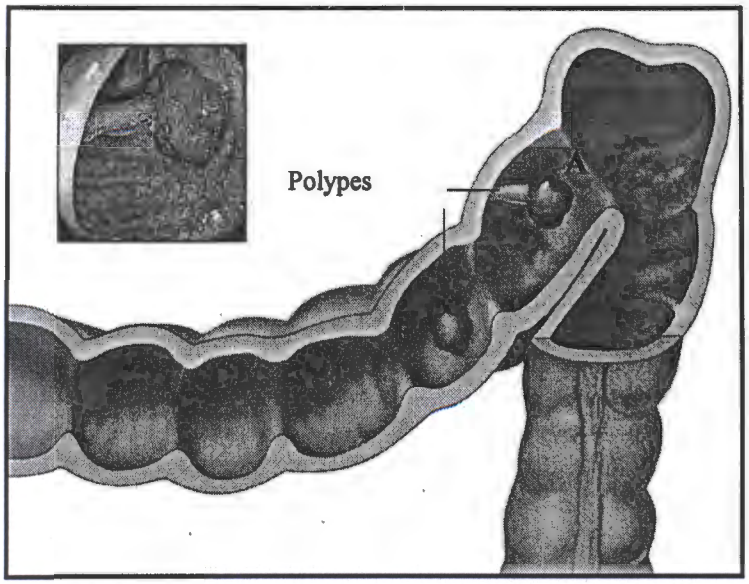

Figure 3. Représentation schématique et image coloscopique de polypes d'une tumeur bénigne du côlon. **(A)** : polype pédiculé ; **(B)** : Polype sessile.

Figure 4. Image endoscopique de polypes dans le côlon d'un patient atteint de la polypose adénomateuse familiale (FAP)

II.4- Facteurs de risques

Environ 75% des CCR surviennent chez des personnes de plus de 50 ans n'ayant aucun facteur de risque connus les prédisposant à la maladie, mais il existe des exceptions où ses incidences prévalent chez les individus âgés de 20 à 30 ans. Des progrès ont été fait dans la connaissance des facteurs intervenant au cours de la cancérogenèse, ces facteurs diffèrent selon les étapes, et probablement, le long du cadre colique et qui sont d'une part des facteurs environnementaux, et d'autre part d'une prédisposition génétique **[13]**.

Les facteurs environnementaux incluent une grande diversité de produits de consommation. Plusieurs ont été associés avec les cancers colorectaux dont les plus importants d'entre eux sont les graisses et plus particulièrement les graisses animales **[14]**. Il a été démontré que les graisses associées avec la préparation des aliments augmentent beaucoup plus le risque des CCR que ceux déjà contenues dans la nourriture **[15]**. La consommation de viande rouge joue un rôle important dans les CCR, puisqu' il est une source de substances carcinogènes crées pendant la cuisson des aliments **[16,17]**. Les amines hétérocycliques et les hydrocarbones polycycliques aromatiques font partie de ces produits. Ils forment des adduits à l'ADN qui peuvent engendrer des mutations **[18]**. Egalement, la consommation d'aliment en grande quantité provenant des restaurants rapides et les sucres augmente les risques de souffrir de cette maladie **[19,20]**. À l'inverse, les fibres alimentaires (légumes et fruits) jouent un rôle dans la prévention de tumeurs coliques, notamment en augmentant le transit intestinal ce qui favorise l'élimination de molécules carcinogenèse **[17,21]**, ainsi que les viandes blanches (poissons et volailles), calcium, vitamine D et l'acide folique diminuent de façon significative ce risque **[22,17]**.

Le contenu intestinal au niveau du côlon et du rectum est caractérisé par une abondante flore bactérienne hétérogène, constituée surtout de bactéries anaérobies strictes. La flore bactérienne joue un rôle important dans la genèse ou dans le métabolisme des agents cancérogènes et mutagènes, et dans la transformation des acides biliaires primaires en acides secondaires, promoteurs actifs de la cancérogenèse intestinale.

Autres que les graisses, d'autres facteurs sont très importants dans l'augmentation du risque. L'inactivité physique **[19]**, l'obésité, le diabète, la cigarette, la prise excessive d'alcool et lâge sont tous des facteurs qui augmentent de façon significative le risque de cette maladie **[23,24,20,25]**. Le type histologique ainsi que la taille de l'adénome sont également des facteurs de risques en matière de dégénérescence cancéreuse, tandis que le nombre d'adénomes est de moindre importance **[26]**.

Les facteurs génétiques jouent également un très grand rôle dans les CCR. Ces risques concernent les personnes ayant des antécédents de maladies inflammatoires chroniques du côlon. Le syndrome du côlon irritable, la maladie de crohn ainsi que des colites hémorragiques sont trois affections du côlon qui font partie de cette catégorie **[27,28]**. Ainsi une personne souffrant de la maladie de crohn présente 6 fois plus de risque, le syndrome du côlon irritable 10 fois plus de risque et les colites hémorragiques 30 fois plus de risque d'être atteinte des CCR **[29]**. La polypose adénomateux familiale et le syndrome de Lynch sont deux affections du côlon qui confère un risque des plus élevés d'être atteint de ce type de cancer, ces risques passent de 50% pour le syndrome de Lynch jusqu'à 100% pour les personnes atteintes de polypose adénomateux familiales **[30]**. Des proches au premier degré de patients atteints de CCR ou de polypes adénomateux du côlon ou du rectum intestinaux auraient aussi un risque accru de développer une tumeur maligne au niveau du côlon **[31,26]**, en plus, ce risque serait multiplié par 1,1 à 1,6 en cas d'antécédent de cancers des ovaires, de l'endomètre ou du sein **(Tableau 1)**.

II.5- Prédispositions héréditaires aux cancers colorectaux

Les maladies prédisposant aux cancers colorectaux sont héréditaires à transmission autosomique dominante (1 sujet sur 2 atteint), à forte pénétrance (plus de 90% des sujets atteints d'une mutation constitutionnelle présentent des CCR), et d'expression variable. Elles représentent 20-25 % de tous les cancers colorectaux **[13,32]**. La prédisposition génétique concerne donc l'apparition d'adénomes et non leurs transformations malignes. Il existe plusieurs syndromes héréditaires, rares qui prédisposent au développement des CCR familiaux, les plus connus sont la polypose adénomateuse familiale (familial adenomatous polyposis ou FAP) et le syndrome de Lynch (hereditary non polyposis colorectal cancer ou HNPCC). Cependant, ces deux formes représentent moins de 5% des cas **[13]**. L'étude de ces maladies peut apporter les informations sur les changements génétiques qui se produisent pendant le développement des CCR sporadique.

II.5.1- La FAP

La FAP est un syndrome héréditaire autosomique dominante affectant environ 1 individu sur 10 000 et représente moins de 1% des cas des cancers colorectaux **[33]**, .L'élément récurrent qui caractérise cette pathologie est la présence de centaines voire de milliers de polypes tout au long du côlon **(Figure 4)**. Ces polypes apparaissent aux alentours de la puberté, et représentent de véritables marqueurs cliniques de la maladie. Vers 40 ans, un ou plusieurs de ces polypes dégénèrent, entraînant un cancer colique évolutif. Seule une colectomie totale préventive peut éviter cette évolution maligne. Ainsi, la recherche des sujets prédisposés dans les famille

Situations pathologiques	Risque (%)
Population générale	3,5
Polypose adénomateuse familial	100
CCR familial sans polypose	50
CCR génétiquement lié aux cancers de l'ovaire et du sein	14
Un ou deux parents au premier degré atteint de CCR ou d un adénome ≥1cm	7
Sujet ayant un adénome colorectal > 1cm	
Sujet ayant plusieurs adénomes colorectaux>1cm	12
Sujet ayant une colite inflammatoire ancienne et étendue :	23
Rectocolite hémorragique	34
Maladie de crohn	5 à 10

Tableau 1. Estimation des risques à développer des cancers colorectaux au cours de la vie d'un homme

atteintes implique un dépistage précoce par coloscopie de toutes les personnes à risque (de 10 à 35 ans).

D'autres moyens peuvent aider à l'identification de la maladie avant l'apparition des polypes: la reconnaissance de lésions pigmentaires de la rétine, et avec une spécificité nettement moindre, la présence d'ostéo-condensations au niveau de la mandibule ou des os du crâne. Cependant, ces lésions extra-digestives ne sont présentes que dans deux tiers des familles et ne précèdent pas les signes digestifs de manière systématique. Chez les malades atteints de FAP, les tumeurs sont généralement localisées dans le côlon. Mais les patients risquent fortement de développer après colectomie des adénomes duodénaux (Domizio et coll., 1990), et certaines tumeurs extra-intestinales comme les cancers du cerveau (Kropilak et coll., 1989) et de la thyroïde. L'étude des familles atteintes de la FAP a conduit à l'identification d'un gène responsable situé sur le chromosome en position 5q21: APC **[34, 35]**.

II.5.2- Syndrome de Lynch

Le HNPCC (Hereditary non polyposis colorectal cancer) est une prédisposition héréditaire dominante aux cancers colorectaux qui se distingue, quant à elle, par l'absence de polypes généralisée, mais l'existence d'un adénome initiant la cancérisation est démontrée **[36]**. Elle représente d'environ 2% des CCR **[37]**. La première description du syndrome HNPCC date de 1913 et a été complétée en 1966 par Lynch **[38,39]**. En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'Amsterdam, définissant ce syndrome sur le plan clinique: trois apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres; au moins deux générations successives atteintes; un des cancers diagnostiqué avant l'age de 50 ans, et exclusion de la polypose rectocolique familial **[40]**. En 1999, ces critères ont été élargies, pour intégrer ces cancers extracoliques, à la définition clinique du syndrome HNPCC, et sont devenus les critères d'Amsterdam II : au moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC, (cancer colorectaux, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés; unis deux à deux par un lien de parenté au premier degré sur deux générations, un des cancers au moins s'étant révélé avant l'age de 50 ans **[41]**. La distribution de HNPCC est majoritaire dans le côlon proximal (60% des cas) et les gènes responsables de ce syndrome appartiennent à la famille des gènes impliqués dans la réparation des mésappariement d'ADN **[5]**.

II.5.3- Syndrome de Muire-Torre

Il s'agit d'une susceptibilité aux cancers colorectaux transmise suivant un mode autosomique dominant, avec un âge de diagnostic des cancers précoce, une tendance à développer des tumeurs dans le côlon proximal, et une survie prolongée par rapport à celle des cancers sporadiques. De plus, ce syndrome présente un risque élevé de développer des tumeurs extra-coliques touchant le tractus génito-urinaire. Cependant, sa caractéristique principale reste la présence d'atteintes néoplasiques de la peau, et plus particulièrement des glandes sébacées, peu fréquentes dans la population générale et absentes dans le syndrome de Lynch II. L'existence de nombreuses similitudes entre le syndrome de Muire-Torre et celui de Lynch II suggère que ces deux syndromes pourraient avoir des bases génétiques communes, avec une expression phénotypique plus aggravée pour le syndrome de Muire-Torre. Enfin, des instabilités microsatellitaires ont été mises en évidence dans 50% des cas étudiés de syndrome de Muire-Torre.

II.5.4- Syndrome de Turcot

C'est une susceptibilité aux cancers colorectaux dont le mode de transmission est source de controverses. Certains auteurs rapportent une transmission autosomique dominante, alors que d'autres concluent à une transmission autosomique récessive. Les quelques 120 cas décrits à travers la littérature présentent un spectre très large de pathologies tumorales colorectales qui s'étend du simple adénome aux typiques polypes adénomateux. A ces tumeurs sont associées des tumeurs du système nerveux central de types histologiques variés. Une étude moléculaire a permis de distinguer, chez les familles atteintes de ce syndrome, deux types d'altérations génétiques : d'une part, des mutations germinales du gène APC et d'autre part, l'existence, dans d'autres tumeurs, d'instabilités microsatellitaires.

II.5.5- Syndrome de Gardner

Le syndrome de Gardner est une prédisposition autosomale dominante au cancer du côlon. Il se caractérise par la présence de multiples polypes dans le côlon accompagnés d'ostéomes et de nombreuses tumeurs mésenchymateuses de la peau et des os **(Figure 5)**. Parfois, on observe des polypes dans la partie supérieure du tractus intestinal. Le cancer du côlon se développe chez tous les patients atteints si une colectomie prophylactique n'est pas effectuée.

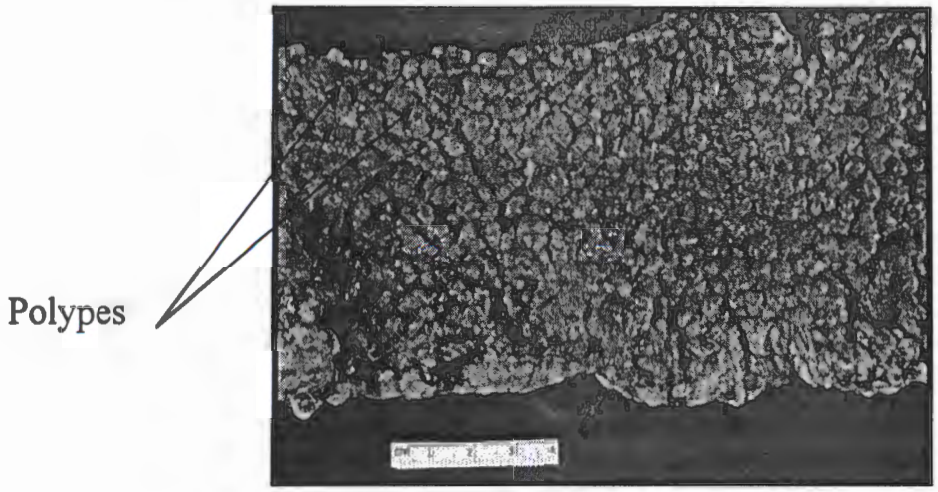

Figure 5. Image montrant des polypes multiples au long du côlon, caractéristiques du syndrome de Gardner obtenue par microscope optique

Figure 6. Image coloscopique d'un polype

II.6- Cancers colorectaux sporadiques

La plupart des patients atteints des CCR ne présentent aucune prédisposition génétique, ces cancers sont dits sporadique qui représentent plus de 75 % des cancers colorectaux, cette catégorie est représentée par tous les cancers du côlon isolés pour lequel il n'existe pas d'histoire familial **[42,20]**. Il s'agit d'une transformation maligne de la muqueuse colorectale qui est la conséquence de l'acquisition progressive par les cellules d'altérations génétiques impliquées dans la cancérogenèse colique, et d'un processus multi-étapes conduisant à la perte du contrôle de la prolifération cellulaire **[43,5]**.

Même si les cancers sporadiques sont en plus grande proportion, leurs cause est beaucoup moins bien définie que celle que des cancers familiaux **[42,20]**. Ils représentent des caractéristiques communes, à savoir un âge de détection précoce (40 à 45 ans), une localisation des tumeurs au niveau de côlon proximal ou droit, des tumeurs primaires multiples, et un pronostic meilleur que celui des CCR d'un contexte d'HNPCC. La caractérisation des différentes altérations génétiques au sein des tumeurs colorectales a permis l'individualisation de deux groupes de tumeurs : les cancers sporadiques (85 % des cas) caractérisés par une instabilité chromosomique, et ceux caractérisés par une instabilité microsatellitaire (15 % des cas).

II.7- Symptômes des CCR

Les symptômes des CCR changent selon l'endroit du cancer dans le côlon ou le rectum, bien qu'il ne puisse y'avoir aucun symptôme du tout. Le signe le plus courant est la présence de sang dans les selles avec des colorations allant du noir au rouge, selon la localisation de la tumeur **[44]**. La couleur noire représente des lésions distales, alors que la couleur rouge représente des lésions proximales. Les autres manifestations cliniques les plus communs sont des troubles de transit avec une alternance de diarrhée et de constipation, des douleurs abdominales et le méléna. Plus rarement, un amaigrissement ou une altération de l'état général amènent au diagnostique **[45]**.

Environ 15% des CCR sont compliqués d'occlusion, plus fréquente chez le sujet âgé, et six à 12% sont compliqués de perforations. On distingue deux types de perforation, une in situ qui se complique en générale d'abcés péritumoraux localisés ou de péritonite généralisée, et d'autres diastatiques (caecum et côlon droit) qui se complique toujours d'une péritonite généralisées. Leur mortalité reste élevée et varie de 15 à 50% selon les séries. Parmi les autres complications peuvent être mentionnées: l'hémorragie révélatrice, les métastases: viscérales qui surviennent au

cours de l'évolution d'un cancer du côlon dans 30 à 60% des cas, hépatiques étant les plus fréquentes (50%des cas) et pulmonaires qui sont retrouvées chez 20% des patients. Enfin, les métastases cérébrales qui sont rares et doivent être prise en charge comme toutes les localisations cérébrales, c'est à dire qu'elles doivent bénéficier d'une exérèse complète chirurgicale si possible ou d'une radiothérapie **[45]**.

II.8- Prévention et dépistage des CCR

La prévention primaire est la meilleure méthode pour éviter les CCR. La correction des habitudes alimentaires (plus de légumes, de fruits et de fibres, moins de viandes rouges et moins de graisses) aurait une influence importante sur l'apparition des CCR **[46]**: environ 30 à 40 % des CCR pourraient en effet être prévenus par une alimentation adéquate. En plus, la consommation des poissons aurait aussi un effet protecteur: l'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) qui a étudié les associations possibles entre la consommation de viandes rouges, les volailles, poissons et le risque des CCR, a montrée que ce risque été du 31 % inférieur chez les personnes ont la consommation la plus élevée de poisson par rapport aux sujets qui en consomment le moins **[47]**. Il se pourrait que la prise quotidienne de 2 à 3 grammes de carbonate de calcium soit bénéfique aux personnes soufrant de polypes au côlon. Le calcium est capable de normaliser la prolifération de la muqueuse colique précancéreuse en bloquant l'effet irritant des acides billiares. Par ailleurs, l'activité physique **[48,49]**, et la prise d'un comprimé par jour d'acide acétylsalicylique (Aspirine) **[50]** et des suppléments d'acide folique peuvent aider à prévenir les CCR, quand ils sont pris sur plusieurs années **[51]**. La mortalité et l'incidence par CCR peuvent être réduites grâce à la prévention secondaire qui consiste à détecter la maladie à stade précoce qui n'a pas encore métastasé **[52]**. L'apparition du cancer lui-même peut effectivement être prévenue par la détection et l'exérèse des adénomes au niveau colorectal **[50]**.

Le dépistage des CCR a été définit récemment comme une priorité de santé publique **[53]** qui s'appuie essentiellement sur la possibilité d'identifier au niveau du côlon ou du rectum la présence de la maladie à un stade précoce et la présence de polypes adénomateux qui constituent de véritables états précancéreuse **[54]**. Moins de 10% de toutes les tumeurs intestinales étant accessibles par un toucher réctal, cet examen n'est pas à inclure dans un programme de dépistage systématique, contrairement au test FOBT qui est basé sur la recherche de sang occulte dans les selles, ce dernier est observée plus fréquemment chez les patients avec des cancers ou des polypes adénomateux que chez les sujets sains. Une grande variété de tests de FOBT est disponible sur le marché mais le test Hémoccult II est le plus largement utilisé **[55]**. C'est un test facile à réalisé à l'aide d'une carte imbibée d'une résine de gaïac sur laquelle on applique un

échantillon de selle. La réaction positive due à l'activité péroxydasique de l'hémoglobine apparaît avec une coloration bleue **[56]**. Hémoccult II sensa (approuvé par l'OMS en 2003) est plus sensible et spécifique que l'Hémoccult II, il a l'avantage de ne demander aucune restriction alimentaire (avant la réalisation de test) à l'inverse de l'Hémoccult II **[57]**. En ce qui concerne le lavement baryté en double contraste, ses performances diagnostiques demeurent insatisfaisantes. Il n est pas utilisé comme test de dépistage **[58]**.

La Rectosigmoïdoscopie souple est un autre examen qui permet de détecter pratiquement tous les cancers dans les segments visualisés, avec la biopsie et l'exérèse des polypes. Elle a l'avantage d'être un examen court sans anesthésie, après une préparation simple (lavement évacuateur). Cependant elle n'est pas toujours bien supporté par les sujets, ne permet l'exploration que d'une partie du côlon et présente un risque de complications (1 ou 2 perforations pour 10000 examens, le taux de complications pouvant être plus élevé en cas de biopsie ou de polypectomie) **[59]**. Il est conseillé de répéter cet examen tous les 5 ans au cas de résultat négatif **[60]**. Mais La coloscopie totale reste le meilleure examen et la seule méthode approfondie et fiable qui permet de dépister les polypes et les cancers du côlon, avec une contribution diagnostique maximale à partir de 60 ans **[61]**. Elle a une sensibilité et une spécificité très élevée et à la fois moyen de diagnostique et de traitement: les polypes adénomateux et cancers peuvent être enlevés à une stade très précoce **(Figure 6)**. Cette méthode présente l'inconvénient de requérir un effort à la fois du médecin et du patient et d'être très onéreuse **[62]**. Si un adénome est détecté à la coloscopie, il est conseillé de répéter l'examen tous les 3-5 ans.

La coloscopie virtuelle est une nouvelle technique d'imagerie du côlon qui utilise le scanner hélicoïdal et le traitement informatisé des images pour obtenir des représentations tridimensionnelles du côlon; simulant ainsi les images obtenues par coloscopie. La coloscopie virtuelle permet d'identifier la totalité des CCR de taille supérieur à 2cm vus lors de la coloscopie **[63]**.

Dans l'immédiat, un dépistage de masse représente un espoir important pour identifier les sujets à risques élevés. Cela passe par la mise au point de tests biologiques, en particulier la recherche de marqueurs tumoraux efficaces, c'est à dire spécifiques et sensibles. Le manque de sensibilité et de spécificité de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) à un stade précoce ne permet pas de recommander son utilisation pour le dépistage ou pour la détection précoce d'un

cancer du côlon. Cependant, le dosage d'ACE peut être utile pour évaluer le bénéfice d'une résection chirurgicale et détecter la récurrence après chirurgie.

II.9- Les facteurs pronostiques

Le pronostique du cancer colique est plutôt pauvre puisque, tous les stades confondus, le taux de survie à 5 ans est de 50%. Ainsi, la connaissance de facteurs pronostiques cliniques et histologiques des cancers du côlon peut être utile dans la décision thérapeutique. Ces facteurs conditionnent le risque de rechute locale et métastasique ainsi que la survie **[45]**.

Les statistiques de population permettent d'identifier la valeur pronostique de certains facteurs cliniques, histologiques ou socio-démographiques. Outre la résécabilité de la tumeur, l'âge est le facteur indépendant de mauvais pronostique constamment retrouvé dans les études. Son effet persiste après analyse de la survie relative des CCR. L'extension du cancer lors du diagnostic initial est le facteur pronostique majeur des CCR. Dans la population seulement 15% des CCR sont diagnostiqués au stade I de la classification TNM. Le nombre des ganglions examinés est un facteur prédictif indépendant, pour les cancers TNM II, le risque de décès est multiplié par 2,5 lorsque aucun ganglion n'est prélevé par rapport aux pièces comportant au moins 6 ganglions **[64]** il est indispensable d'examiner au moins 8 ganglions pour limiter de façon significative le risque de sous-stadification des tumeurs **[65]**. L'influence péjorative du sexe masculin sur le pronostic est décrite de façon inconstant **[66]**. Son effet, lorsqu'il est retrouvé **[67]**, pourrait refléter la moins bonne espérance de vie des hommes. La localisation du cancer sur le cadre colique est parfois associée, en analyse univariée, à la survie des CCR. La survie des cancers localisés au côlon droit est moins bonne que celle des cancers du côlon gauche et que celle des cancers du rectum. Cet effet pourrait n'être que le reflet de l'influence du stade au moment de diagnostic, les cancers proximaux ayant tendance à être plus tardivement symptomatiques et donc diagnostiqués à des stades plus tardifs que les cancers distaux.

La classification TNM s'applique uniquement aux carcinomes et est la même pour les cancers colorectaux. Elle décrit mieux que les autres classifications le degré d'envahissement de la tumeur et des ganglions régionaux. L'information concernant, le T (profondeur de tumeur), le N (si le cancer s'est écarté aux ganglions de lymphe) et le M (s'il y a les métastases éloignées) ont été regroupées en quatre stades (stade 1: T1-T2, N0, M0; stade 2: T3-T4, N0, M0; stade 3: T1-T4, N1-N2, M0; stade 4 : M1) **(Tableau 2)**. Les stades 1, 2 et 3 correspondent respectivement aux stades A, B et C d'Astler et Coller **(Figure 7) (Tableau 3,4)**. La

Tumeur primitive	
Tx	tumeur non évaluable
T0	pas de tumeur sur le prélèvement
Tis	carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extensions aux sous muqueux à travers la musculaires mucosae
T1	tumeur envahit la sous muqueuse sans la dépasser
T2	tumeur envahit la musculeuse sans la dépasser
T3	tumeur envahit la sous séreuse sans atteinte du revêtement mésothélial et le tissu précolique non péritonéalisation les tissus périrectal
T4	tumeur franchis le peritoine viscérale et/ou envahit les organes de voisinage
Ganglions régionaux (N)	
Nx	statut ganglionnaire non evaluable
N0	absence de métastases ganglionnaires régionales
N1	métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N2	métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
Métastases (M)	
Mx	statut métastasique inconnu
M0	pas de métastase
M1	présence de métastase (l'atteinte des ganglions iliaques externe ou iliaques communs est considérée Comme M1)

Tableau 2. Caractéristiques anapathologique de la classification TNM

Classification de Astler et Coller	
Stade A	atteinte muqueuse et sous muqueuse
Stade B1	atteinte de la musculeuse sans atteinte de la séreuse
Stade B2	atteinte de la musculeuse avec atteinte de la sous séreuse ou de la séreuse ou au delà
Stade C1	B1 avec envahissements ganglionnaires
Stade C2	B2 avec envahissements ganglionnaires
Stade D	métastases

Tableau 3. Caractéristiques anapathologiques du classification de Astler et Coller

stades	TNM	Astler et Coller
I	T1N0M0	A
	T2N0M0	B1
II	T3N0M0	B2
	T4N0M0	B2
III	T1N1-2M0	C1
	T2N1-2M0	C1
	T3N1-2M0	C2
	T4N1-2M0	C2
IV	T1-4N0-2M1	D

Tableau 4. Regroupement en stades et équivalences entre les deux classifications

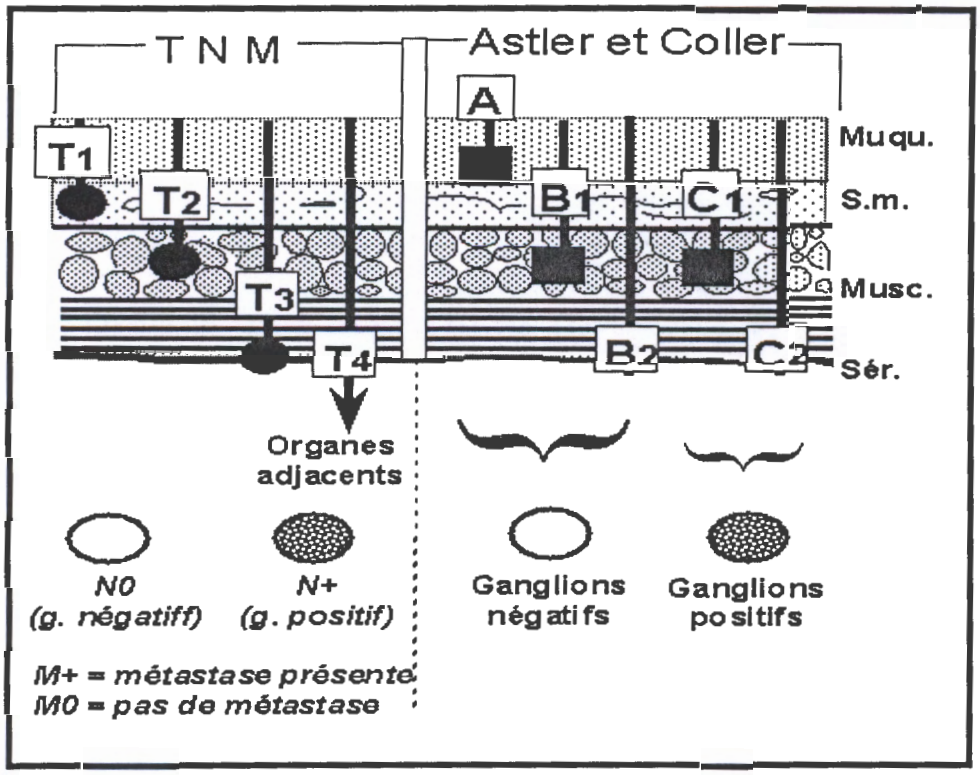

Figure 7. Les deux classifications des CCR : TNM et d'Astler et Coller.

classification TNM est la seule qui est l'objet d'un consensus international, bien qu'elle soit irrégulièrement utilisée **[45]**.

II.10- Traitements des cancers colorectaux

II.10.1- La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence des cancers colorectaux. Pour traiter des cancers colorectaux potentiellement curables, la première démarche est le traitement de la tumeur primitive par exérèse chirurgicale dans les règles de la chirurgie carcinologique. L'évaluation préopératoire et l'examen anatomopathologique de la tumeur primitive permettent de poser l'indication d'un traitement complémentaire. L'examen anatomopathologique précise le grade de la tumeur (extension en profondeur de la tumeur, présence de ganglions envahis, présence de métastases à distance) selon une classification TNM ou d'Aster et Coller, et conditionne la décision des traitements complémentaires à la chirurgie. Aussi, les cliniciens se basent essentiellement sur des facteurs pronostiques strictement anatomopathologiques pour prendre une décision thérapeutique mais il semblerait que prochainement, celle-ci puisse être influencée par des facteurs biologiques **[68]**.

II.10.2- Radiothérapie

Contrairement aux cancers coliques, les petits épithéliomas du canal anal sont remarquablement bien éliminés par la radiothérapie. Quant aux cancers du rectum, la radiothérapie à haute énergie par cobaltothérapie ou accélérateurs de particules en pré- et/ou post-opératoire systématique a pour but la prévention de l'essaimage métastatique. Elle permet d'obtenir des améliorations significatives des taux de survie, en diminuant les risques de récidives.

II.10.3- Chimiothérapie

Les adénocarcinomes intestinaux sont encore malheureusement considérés comme étant faiblement chimio-sensibles aux drogues anticancéreuses actuellement disponibles. Parmi les nombreux agents oncostatiques connus, seules quelques drogues donnent des taux de réponse de l'ordre de 10 à 20%. Un médicament oncostatique domine l'arsenal chimiothérapique contre les cancers intestinaux, il s'agit du 5 FU ou 5 fluorouracile. C'est un analogue structural des bases azotées pyrimidiques, constitutives des acides nucléiques, et donc agent anti-métabolite. Le 5 FU est souvent employé seul, en monochimiothérapie post-opératoire, essentiellement dans le but d'enrayer l'apparition ou l'extension des métastases chez les sujets à haut risque de dissémination

carcinologique. Le 5 FU rentre aussi dans des protocoles de polychimiothérapie tels que le protocole F.A.M (5 FU + adriamycine + mitomycine), le protocole "5 FU + méthotrexate" ou l'association 5 FU-acide folinique. Récemment, l'efficacité de nouvelles molécules a été démontrée pour les formes des CCR avancées. C'est notamment le cas de l'irinotecan (CPT-11) et de l'oxalipatine. Les associations du 5-FU, de la leucovorine, du CPT-11 ou de l'oxalipatine sont désormais des traitements standard des CCR métastasiques

Chapitre III

Bases moléculaires des cancers colorectaux

III.1- Gènes impliqués

Les études en cancérologie de cette dernière décennie suggèrent que les cancers colorectaux sont le résultat de l'effet de mutations multiples, lesquelles peuvent être héréditaires (germinales) ou acquises (somatiques). Cependant, nos connaissances sur les altérations qui se produisent au niveau de l'expression des gènes durant l'apparition et le développement de la tumeur colique sont extrêmement limitées. De nombreuses observations au cours des dernières années ont soutenu l'idée selon laquelle la carcinogénèse colique est un processus à étapes multiples et diverses, impliquant simultanément l'activation d'oncogènes, et l'inhibition de gènes suppresseurs. L'altération de l'expression d'un proto-oncogène est un effet activateur dominant (gain de fonction), alors que celle d'un anti-oncogène est un effet récessif (perte de fonction).

III.1.1- Oncogènes

Une première et importante étape dans la compréhension de la cancérogénèse fut la découverte que certains rétrovirus contiennent dans leur génome des gènes capables de produire des tumeurs. Ces gènes rétroviraux ou V-oncogènes avaient des contreparties cellulaires, appelées C-oncogènes. En d'autres termes, le génome de toute cellule normale contient des gènes transformants ou proto-oncogènes susceptibles d'induire des cancers **(Tableau 5)**. Les oncogènes se comportent comme des allèles dominants dans le sens qu'introduits dans une cellule normale, ils provoquent une transformation morphologique in vitro. Un exemple bien connu est celui de la famille des gènes ras, une seule mutation ponctuelle de ce gène suffit à conférer le caractère transformant, et ceci malgré la persistance de l'allèle normal. L'augmentation anormale de l'activité d'une protéine stimulatrice de la croissance (produit d'un oncogène) se fait soit par une altération structurelle (mécanisme qualitatif) soit par sur-expression (mécanisme quantitatif).

L'expression inappropriée de certaines protéines oncogéniques permettrait le développement du phénotype cancéreux. Les proto-oncogènes, jouent sans doute un rôle dans le cycle normal de la cellule et il a été postulé que leur activation contribue à l'acquisition par la cellule de l'état tumoral. Du fait que la plupart de ces gènes participent au cycle normal de prolifération cellulaire, leur contribution dans la carcinogénèse colique a été étudiée.

III.1.1.1- Le gène K-RAS

Une mutation de l'oncogène K-RAS est observée dans 50% des carcinomes colorectaux sporadiques **[69]**. Des examens de lésions pré-néoplasiques et néoplasiques montrent que les mutations de ras sont des événements relativement précoces lors de la transition de l'adénome vers le carcinome car ces mutations sont antérieures à la carcinogénèse. Les mutations de ras ont

Catégories	Gènes classés
Récepteurs membranaires	HER-1, HER-2, FGFR-3, Fms, Kit, Ret, Met TGF-b-RII
Ligands des récepteurs tyrosine-Kinase (facteurs de croissance)	EGF, PDGF, GM-CSF, FGF-S, FGF-6, VEGF, HGF
Protéines membranaires G (liant le GTP)	H-RAS, Ki-RAS et N-RAS
Protéines de transduction du signal)	AKT (voie de l'inisitol Triphosphate-Kinase) et Raf1, Mos (voie des MAP-Kinases)
Protéines nucléaires	Erb-A, Fos, Jun, C-myc, N-myc, 1-myc, cycline-D1

Figure 5. Les différentes familles de proto-oncogènes

Gènes	Locus	Protéine (localisation, fonction)
hMSH6	2p13	Réparation des mésappariements
hMSH2	2p21-p22	Réparation des mésappariements
hPMS1	2q31-q33	Réparation des mésappariements
TGF-BRII	2p21-p22	Récepteur Sérine/Thréonine Kinase
hMLH1	3p21.3-p23	Réparation des mésappariements
APC	5q21	Cytoplasmique., dégradation de β-caténine
hPMS2	7p22	Réparation des mésappariements
E-cadhérine/CDH1	16q22	Membrane cytoplasmique., molécule d'adhérence
TP53	17p13.1	Facteur de transcription
NF1	17q11	Cytoplasmique, activateur ras GTPase
MADR2/SMAD2	18q21	Transactivateur, signalisation TGF-b
DPC4/SMAD4	18q21.1	Transactivateur, signalisation TGF-b

Tableau 6. Les différents gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans les cancers colorectaux

Tumeur LOH	Tumeur MSI
Hyperploïde	Diploïde
Perte allélique sur 17p, 5q, 18q, 8p, 22p	Peu ou pas de pertes alléliques
Mutations fréquentes du gène TP53, APC	Mutations rares des gènes APC, P53
Mutations fréquentes de l'oncogène K-RAS2	Mutation fréquente de l'oncogène BRAF
	Altérations des gènes de la réparation des mésappariements de l'ADN (MSH2, MLH1, MSH6, MLH3, MSH3)
	Mutations des gènes TGFRII, BAX, Tcf4, β-caténine
Instabilité chromosomique	Instabilité génétique

Tableau 7. Anomalies génétiques des cancers colorectaux en fonction du phénotype LOH et MSI

GDP et pour permettre une rupture transitoire de la transduction du signal, des protéines de régulation telles que les GAPs (GTPase activating proteins) se lient aux complexes RAS-GTP et stimulent ainsi l'activité GTPase. Ceci améliore l'activité GTPase d'un facteur 100. La diminution du taux de complexes RAS-GTP et donc l'augmentation du nombre de complexes RAS-GDP induit une perte d'activité des protéines RAS. Les protéines GAPs favorisent le maintien des protéines RAS sous leurs formes inactives liées au GDP. Mais lorsque la protéine RAS est mutée, les GAPs ne peuvent plus hydrolyser la forme GTP en GDP ce qui donne une forme RAS-GTP de façon constitutive **[74]**. Cependant il a été observé qu'une surexpression du gène *KRAS* non muté peut également induire la transformation des cellules normales en cellules tumorales, ce qui suggère que l'abondance des protéines GAPs est limitée. En effet la surexpression des protéines RAS peut induire la saturation des protéines régulatrices, conduisant ainsi à une activation constitutive des protéines RAS et donc à une transformation oncogénique. Il existe une autre catégorie de protéines régulatrices impliquées dans la transformation des protéines RAS de la forme inactive à la forme active, il s'agit des protéines GEFs (Guanine Nucleotide Exchange Factors) ou GRFs (Guanine Nucleotide Releasing Factors). Les protéines GEFs catalysent ainsi la formation du GTP. D'une manière générale l'élimination du GDP est régulée par la concentration intracellulaire du GTP, par conséquent une augmentation de la concentration de GTP induit une augmentation de la dissociation du GDP. Une molécule RAS libre va se lier immédiatement au GTP car il est 10 fois plus abondant dans le cytosol que le GDP **[75]**.

Pour suivre la voie de signalisation qui permet d'activer RAS, on prend l'exemple des facteurs de croissance : la fixation de l'EGF (Epidermal Grow et factor) sur son récepteur à activité tyrosine Kinase (EGFR) provoque sa dimérisation et une autophosphorylation de tyrosine dans la partie cytoplasmique. Ce domaine phosphorylé interagit avec des domaines SH2 de la protéine Grb2 (elle même associée au facteur d'échange SOS) ce qui a pour effet de transloquer le complexe Grb2/SOS à proximité de RAS sous la membrane plasmique, la protéine SOS peut alors promouvoir l'échange GDP en GTP sur RAS **[74]**.

Les protéines RAS activées possèdent plusieurs effecteurs qui entraînent des réponses cellulaires différentes. Soit elles recrutent à la membrane plasmique la protéine Raf-1 qui est une sérine- thréonine kinase **[76]**. Après avoir été activé par un facteur encore inconnu, Raf-1 phosphoryle la protéine MEK (ou MAPKK pour mitogen activated protein Kinase kinase) qui à son tour phosphoryle la protéine ERK (ou MAPK). Cette cascade de phosphorylation permet d'activation de facteurs de transcription comme C-jun, C-myc ou C-fos, impliqués dans la

régulation de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire **(Figure 8)**. Il a été démontré que la voie des MAP kinases activée par la protéine RAS-GTP entraîne une augmentation de la cycline D1 ce qui permet de la cellule de passer de la phase G1 à la phase S, et ainsi d'induire une prolifération cellulaire **[77]**. Soit elles activent les protéines RAC et RHO qui sont impliquées dans le remodelage du cytosquelette d'actine : formation des filopodes, des fibres de stress, des complexes d'adhésions focale et des protubérances cellulaires. Tous ces processus cellulaires qui peuvent être activés par l'oncogènes ras, sont importants dans le phénomène d'invasion des cellules tumorales. Enfin, les protéines RAS permettent d'augmenter la concentration de Phosphatidyl-Inositol-Kinase (PI3K) (par l'activation de son sous unité catalytique P110). Qui à son tour, peut réguler la protéine AKT (protéine Kinase β) et activer la protéine RAC. La AKT activée inhibe la mort cellulaire; de plus elle est impliquée tous comme RAC dans l'activation du facteur de transcription NF-Kβ qui possède un rôle anti-apoptotique **[78,79]**.

III.1.1.2- Le gène C-myc

Bien que des études antérieures rapportaient que l'expression de C-myc était augmentée dans les cancers colorectaux **[80]**, mais l'accroissement de son expression pourrait être la conséquence de l'activité proliférative plus que la cause d'une transformation maligne. Les données concernant l'altération de son expression sont restées inconnus pendant longtemps. He et coll **[81]** suggèrent fortement que l'augmentation de C-myc dans les cancers colorectaux soit due à une conséquence directe des mutations affectant la voie APC/β–caténine/Tcf4 (T-cell facteur 4). Le rôle de C-myc, lors de la carcinogenèse colorectale, serait de stimuler la prolifération cellulaire par sa capacité à activer des gènes impliqués dans ce processus comme CDC 25, cycline A ou encore cycline E **[82]**.

III.1.1.3- Le gène de la protéine β-caténine

La β-caténine fut originalement décrite, chez l'homme, comme un composant des complexes d'adhésion cellulaire, concernant les cadhérines au cytosquelette d'actine via l'α-caténine **[83]**. Puis plus tardivement, fut découvert un nouveau rôle dans les cellules humaines, notamment dans la signalisation cellulaire puisqu'elle a été décrite comme pouvant être transloquée du cytoplasme vers le noyau **[84,85]**.

Structurellement, la β-caténine est composé de trois domaines: un est amino-terminal de 149 acides aminés possédant de multiples sites de phosphorylation par la GSK-3β, par la caseine kinase Iα (ckIα) et un site de fixation sérine (33/37) à la protéine β-trcp initiatrice du processus

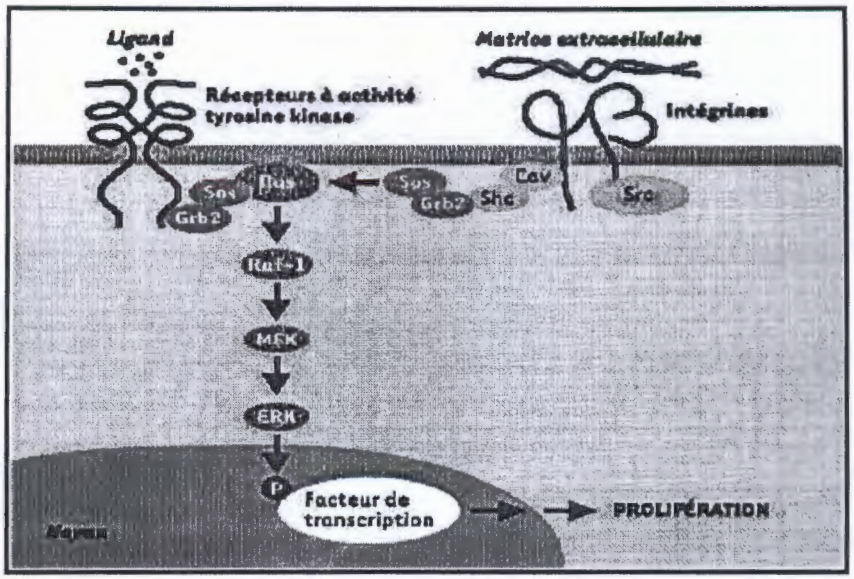

Figure 8. Voie de la signalisation de la MAP-Kinase

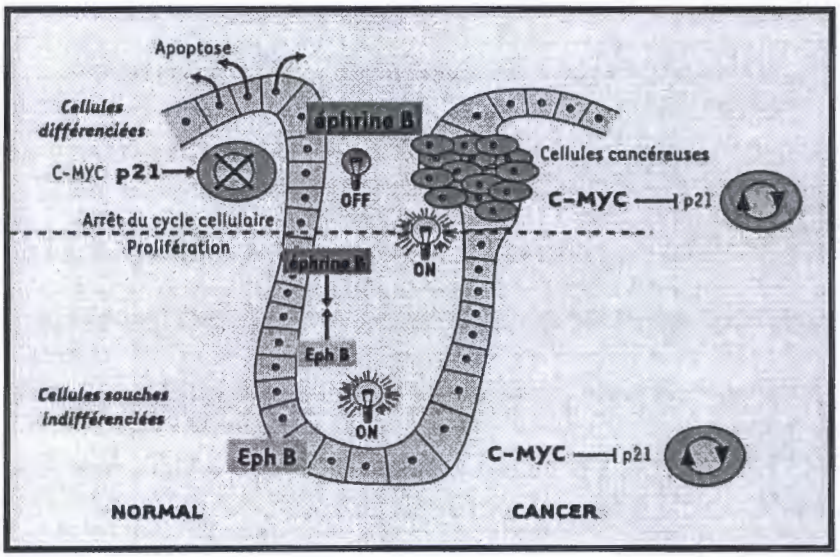

Figure 9. Voie Wnt/wingless et prolifération cellulaire intestinale. Les positions ON et OFF de la voie Wnt/wingless sont représentées, respectivement, par une ampoule allumée et ampoule éteinte. L'action de c-myc, et p21 sur le cycle cellulaire est également indiqué de même que les quantités d'éphrine B et éphrine B produites, et leur action répulsive

de dégradation par le même protéasome. D'autre central comprenant 12 ARD (Armadillo Repeat Domain) de 42 acide aminés chacun. Dans ce domaine, il existe des sites de liaison à la protéine APC (ARD 4 et 5), à l'axine, à la E-cadhérine et au facteur de transcription Tcf. Le dernier correspond au domaine C-terminal de 108 acides aminés ayant une fonction de signalisation par sa capacité à activer la transcription **[86]**. Il existe en fait trois pools de β-caténine dans la cellule, un associé aux membranes avec les cadhérines, qui ne participe pas à la signalisation Wnt **[87]**. Un autre, sous forme soluble dans le cytoplasme associé à APC dont l'état et la concentration sont primordiaux pour la transduction du signale Wnt. Le dernier correspond au pool nucléaire de la β-caténine impliqué dans la transcription de ses gènes cibles. La β-caténine possède deux rôles importants. Elle peut être liée à la E-cadhérine, au niveau des jonctions adhérentes. Le complexe E-cadhérine / β-caténine joue un rôle crucial dans l'adhésion des cellules normales, contribuant à leur différenciation, leur polarité et leur motilité. La perte de l'intégrité de ce complexe intervient souvent dans les carcinomes épithéliaux **[88]**.

Le complexe Tcf/ β-caténine peut être impliqué dans la différenciation des cellules intestinales. En effet, dans le bras des cryptes colique, les cellules progénétrices en prolifération accumulant de la β-caténine nucléaire qui est alors capables de stimuler ses gènes cibles **(Figure 9)**. Dés que les cellules atteignent le milieu de la crypte, l'activité Tcf/ β- caténine est dérégulée **[89]**. La β-caténine joue également un rôle de régulateur de la transcription et d'éffecteur principal de la voie Wnt (localisation nucléaire). Les produits Wnt codées par le proto-oncogène Wnt, sont des glycoprotéines qui lorsqu'elles sont secrétées exercent leurs effets sur les cellules environnantes en se fixant sur des récepteurs transmembranaires à 7 domaines appartenants à une famille nommée Frizzled **[90]**.

La signalisation Wnt peut être vue comme un système à deux états : un états stimulé par le facteur de croissance Wnt et un état non stimulé. En absence de stimulation par Wnt, le pool de β-caténine cytoplasmique est épuisé par l'action d'un complexe associant l'APC et la β-caténine à au moins deux autres protéines, l'axine (une protéine adaptatrice) et la GSK-3β. Cette dernière phosphoryle la β-caténine permettant le recrutement de β-TrCP (β Transducin Repeat containing protein) **[91]**, une protéine (composant de l'ubiquitine ligase E3) initiatrice du processus d'ubiquitination et de dégradation de la β-caténine par le protéasome 26S **[92]**. La β-caténine est ainsi maintenue à une faible concentration dans le cytoplasme l'empêchant de rejoindre le noyau **[90]**. Lorsqu'un signale mitotique est délivré par l'activation de Wnt, via son récepteur Frizzled, la GSK-3β est inhibée et la β-caténine n'étant plus phosphorylée n'est plus dégradée, donc sa

concentration cytoplasmique augmente, puis elle va pouvoir se transforme: joue alors le rôle de protéine co-activatrice en se liant à des facteurs de trar facteurs d'activation des lymphocytes (LEF, Lymphocyte Enhancer Facto: Ceci conduit à l'expression constitutive de plusieurs gènes cibles impliqués (cellulaire comme l'oncogène C-myc et la cycline D1 **[81,94] (Figure 10).**

L'activation de la voie Wnt mène également à l'inhibition de l'expression et à la dislocation du complexe de l'α-catènine de la β-caténine, dissociant al cytosquelette d'actine. Ces conditions favorisent le processus invasif **[95]**. l montré que la β-caténine est impliquée dans la dédifférenciation des cell **[96,97,98]**. Ces études ont été confirmées par la découverte de nombreux gène pour coder des régulateurs de la différenciation comme CDX-1 (Cau Dal cla **[96]**, ID 2 (inhibition of differenciation-2) **[99]** et ENC1 (Ectodermal-Neuronal (Ces trois protéines inhibent la différenciation épithéliale. D'autres gènes cibles d nucléaire, codent pour des effecteurs directs de la progression des CCR, comme l'urokinase (u-PAR) **[85]** et la métalloproteinase de matrice -7 (MMP-7) **[101]**. sont surexprimées dans les cellules tumorales. Elles facilitent la protéolyse d extracellulaire, ce qui permet de détachement et l'amplification de la motilité tumorales. Les mutations du gène de la β-caténine, concernant sa région amino-t rendent réfractaire à sa régulation par APC **[102]**, ces mutations affectent des résidu thréonines spécifiques ainsi que des acides aminés adjacents, qui sont essentiels à la de la β-caténine **[103]**.

III.1.2- Gènes suppresseurs de tumeurs

Ce sont des gènes, spécifiant des protéines qui limitent les cycles de prolifération et de division incontrôlées, dont la fonction est perdue quand les deux copies (allèles) sont inactivées **(Tableau 6)**. Dans le cas où les patients sont atteints de cancer familiale, qui ont donc hérités d'un gène suppresseur de tumeur muté, seule la mutation d normal restant est nécessaire pour la perte de fonction du gène. Dans les deux copies (sont normales, dans le cas de sujets sains, deux événements de mutation sont alors néce avant sa perte de fonction. Ceci explique d'ailleurs pourquoi les cancers hérités se mani habituellement plus précocement que les cancers sporadiques.

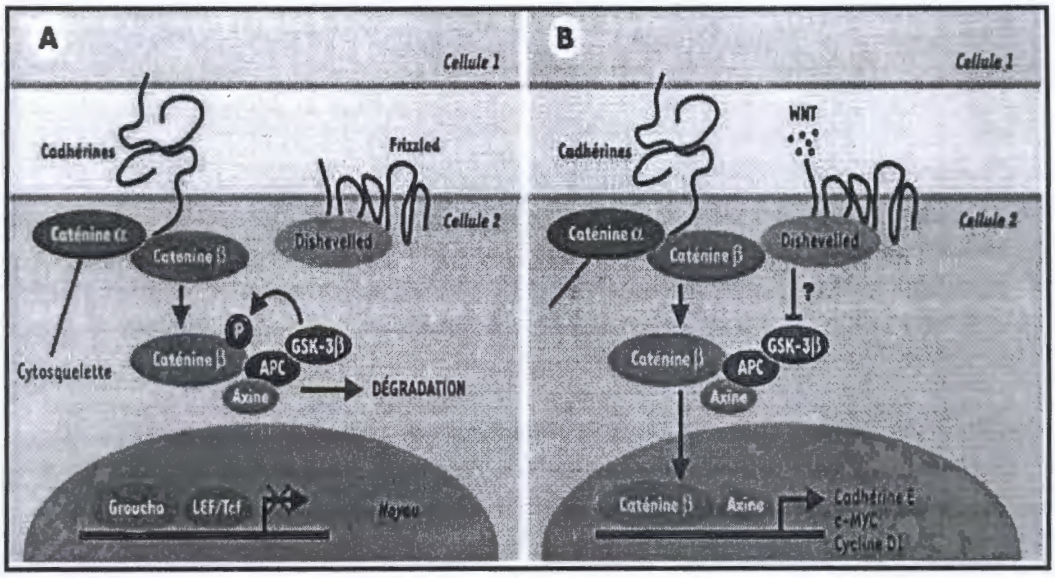

Figure 10. Voie de signalisation Wnt/Frizzled/ β–caténine. (A) : en absence de signal Wnt ; (B) : en présence de signal Wnt.

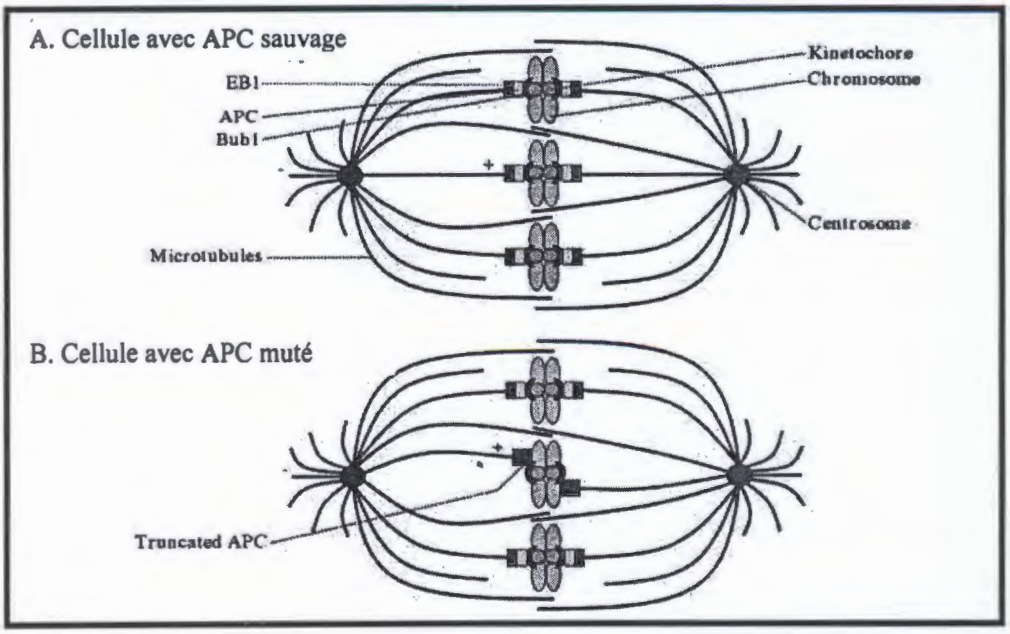

Figure 11. Localisation des gènes APC sauvage et muté au niveau des kinétochores. Les localisations des gènes EB1, APC et Bub1 sont respectivement représentées par les couleurs orange, rose et bleue foncé. Le kinétochore est coloré en verte et le chromosome en bleue claire

III.1.2.1- Le gène APC

Le gène le plus important dans la formation des CCR est le gène APC situé sur le chromosome 5 (5q 21) **[34]**. Des mutations du gène APC ont été mises en évidence aussi bien dans la FAP que dans les cancers sporadiques **[35]**. Il a été montré que les individus portant une mutation germinale du gène APC localisée sur le chromosome 5q21 étaient prédisposés au développement des cancers du côlon **[34]**. Les mutations constitutionnelles du gène APC dans la FAP sont nombreuses et diverses. L'inactivation du deuxième allèle est un événement précoce qui amplifie l'effet proliératif induit par la première mutation. Dans les tumeurs colorectales sporadiques, les deux mutations du gène APC semblent correspondre aussi à un événement précoce de la tumorigénèse. Le gène APC code pour une protéine de 312 KDa constituée de 2843 acides aminés : un domaine d'oligomérisation, un domaine caractérisé par une répétition de 15 acides aminés, impliqué dans la fixation de la protéine β-caténine au niveau de la membrane basolatérale, un autre domaine qui est caractérisé par une répétition de 20 acides aminés impliqué dans la fixation à la protéine β-caténine ce qui entraîner dans la voie de dégradation , et enfin un domaine basique responsable de l'assemblage de la protéine APC aux microtubules. La protéine APC est exprimée dans le cytoplasme et le noyau de nombreux types cellulaires: poumon, sein, pancréas, cerveau colon, intestin grêle, et intervient d'une part dans le contrôle du cycle cellulaire en réprimant l'expression de la protéine cdk (cyclin dependent kinase), ses mutations sont capables de perturber la croissance cellulaire par sur-expression de la cycline D (spécifique de la phase G1), et de la kinase associée (cdk4) dans des adénomes et des carcinomes **[104]**. D'autre part elle joue un rôle majeur dans le contrôle de l'activité de la voie de signalisation Wnt. La protéine APC favorise la dégradation de la β–caténine au sein d'un complexe contenant aussi l'axine et le glycogène synthase kinase 3β. La principale conséquence des mutations inactivatrices d'APC est l'accumulation de β-caténine dans le cytosol et le noyau, et donc l'activation de la voie Wnt **[105]**.

S'il est bien établi qu'APC a un rôle de gène suppresseur de tumeur, il semble cependant que ce ne soit pas sa seule fonction. En effet, pendant la mitose, la protéine APC est localisée à l'extrémité positive des microtubules au niveau des kinétochores où elle peut lier par sa partie carboxy-terminale de EB1, une protéine qui elle même associée à l'extrémité positive des microtubules. Ceci suggérait que APC puisse aussi jouer un rôle dans l'organisation du cytosquelette ou dans celle du fuseau mitotique **(Figure 11)**, **[105]**.

Un point chaud de mutation dans les néoplasies colorectales est localisé entre le codon 1250 et 1500 du gène APC, regroupant plus de 80 % des mutations somatiques de ce gène. Cette région est située au niveau de l'exon 15 du gène APC qui regroupe plus de la moitie de la séquence codante du gène. La très grande majorité des mutations sont les mutations stop, mutations fausses sens ou des délétions ou insertions de nucléotides qui changent le cadre de lecture et qui sont responsables de la maladie polypose adénomateuse familiale. L'endroit du changement en acide aminé dans la protéine APC a une influence sur les manifestations phénotypiques de la maladie, à savoir le nombre de polypes présent dans le côlon du patient **[106,107]**. Il en résulte la synthèse d'une protéine tronquée, comme allèle APC ^{min} qui code pour une protéine tronquée de sa partie carboxy-terminale, qui ne peut alors ni se lier aux microtubules, ni participer à la dégradation de la β-caténine, et d'autres mutations comme la mutation APC ^{1638T}, située dans la région plus distale, n'altèrent pas la fonction de dégradation de la β-caténine. Mais provoquent une instabilité chromosomique, ceci suggère que cette dernière n'est pas liée à un effet transcriptionnel induit par le complexe β-caténine -Tcf4 **[108]**.

Parallèlement, un autre gène appelé MCC (pour mutated in colorectal cancer) a été identifié; il présentait des mutations dans les carcinomes sporadiques du côlon. Il apparaît comme un gène suppresseur de tumeurs potentiel, localisé sur la même région chromosomique (5q) que le gène APC **[5]**. La protéine pour laquelle il code partage des éléments de structure tertiaire avec le produit du gène APC, suggérant que ces deux protéines seraient susceptibles de former des homo- ou hétéro-dimères. Il est aussi probable que ces protéines interagissent avec des protéines du cytosquelette. Comme le gène APC, le gène MCC est la cible de mutations somatiques dans les cancers coliques sporadiques. Cependant, les mutations du gène MCC semblent être beaucoup plus rares et n'ont jamais été observées à l'état constitutionnel. La proximité de localisation de ces deux gènes sur le chromosome 5q pourrait influencer les processus génétiques associés à la progression tumorale, en particulier lors des pertes alléliques.

III.1.2.2- Le gène p53

Le gène p53 est localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p13.1), il a d'abord été identifié comme un oncogène, puis comme un gène suppresseur de tumeurs. La perte de fonction de la protéine p53 est retrouvée dans 80 % des carcinomes colorectaux mais rarement dans les adénomes. Il s'agit d'une délétion du bras court du chromosome 17 s'accompagne d'une mutation ponctuelle du gène p53 sur d'autre allèle **[109,110]**. Les patients porteurs d'une mutation de p53 n'ont pas de prédisposition particulière aux cancers du côlon, comme c'est le cas pour la mutation du gène APC **[109]** et auront une survie plus courte **[111]**.

En 1979, quatre équipes: Franck Mc Cormick, David Lane, Arnold Levine et Pierre May, identifient correctement la protéine onco-suppressive p53 **[112]**. Depuis sa découverte le gène suppresseur de tumeurs p53 a fait l'objet de plus de 25 000 publications. Son succès est dû à son implication fréquente dans presque tous les types de cancers humains **[113]**. Ce gène appartient à une famille de gènes hautement conservés contenant au moins deux autres membres, p63 et p73. Le gène p53 comprend 11 exons dont le premier n'est pas codant. Il code pour une phosphoprotéine nucléaire dont le poids moléculaire de 53 000 daltons lui a valu son nom p53. Cette protéine est un facteur de transcription contrôlant l'expression de différents gènes impliqués dans diverses voies de signalisation cellulaire telles que le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la sénescence ou encore la réparation de l'ADN et qui a une structure oligomérique de 393 résidus organisés en cinq régions fonctionnelles. Ces régions incluent un domaine d'activation transcriptionnelle N-terminal (résidus 1-44), un domaine de régulation riche en proline (résidus 62-94), un domaine de liaison à l'ADN (résidus 110-292), un domaine d'oligomérisation (résidus 325-363) et enfin un domaine multi-fonctionnel C-terminal impliqué dans la régulation de la liaison à l'ADN (résidus 363-393) **(Figure 12)**. La protéine P53 peut être considérée comme un globule central imperméable et hydrophobe contenant le site de liaison à l'ADN flanqué par les régions N et C-terminal plus accessibles. Ces régions sont très sensibles à la protéolyse **[113]**. La structure tertiaire de plusieurs portions de la protéine sauvage a été élucidée par cristallographie. Des données structurales sont disponibles notamment pour une partie du domaine N-terminal (résidus 12-27, complexé avec la protéine mdm2) **[114]**, ou pour le domaine central (résidus 102-296 complexé à l'ADN) **[115]**. La protéine p53 est ubiquitaire, cependant elle est peu abondante car elle est activement dégradée par le protéasome en quelques minutes et ne s'accumule donc pas dans la cellule. Cette protéine peut donc être considérée comme un facteur latent dont l'activité est initié lorsque la protéine s'accumule suite à sa stabilisation en réponse à des signaux bien précis **[116]**.

À l'état inactif, la protéine p53 est cytoplasmique et phosphorylée au niveau des résidus Ser 376 et Ser 378. Le taux de protéine p53 active est réglé par une protéine de 30 KDa appelée mdm2. Lorsque p53 est activée par notamment des cassures doubles brins, elle subit d'abord une déphosphorylation sur la serine 376 puis une phosphorylation de plusieurs résidus sérines (15-20-33-37) et thréonine (Thr 18) ce qui à pour conséquence de stabiliser p53 et d'inhiber sa liaison avec la protéine mdm2. La protéine p53 est alors transloquée dans le noyau où elle subit une étape d'acétylation. Ensuite, la tétramérisation de P53 a pour effet d'activer ses fonctions trans-activatrices **[117]**.

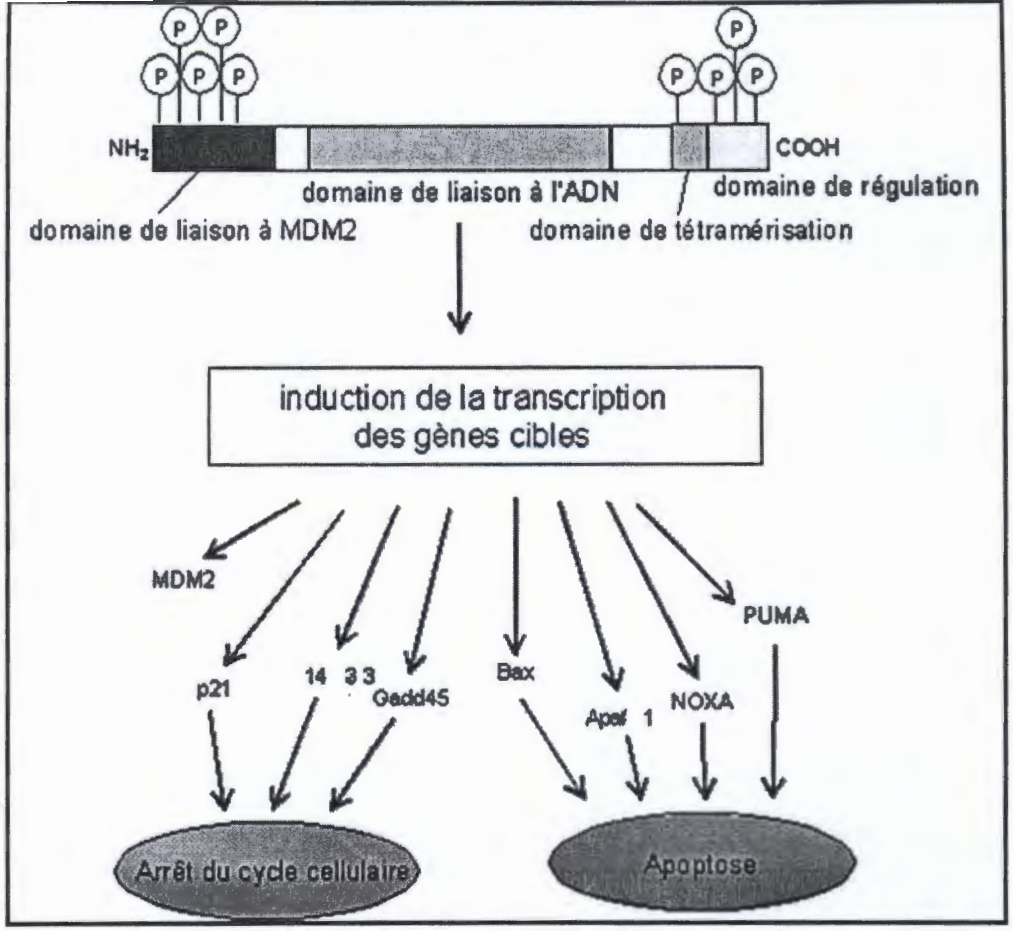

Figure 12. Structure de la protéine p53

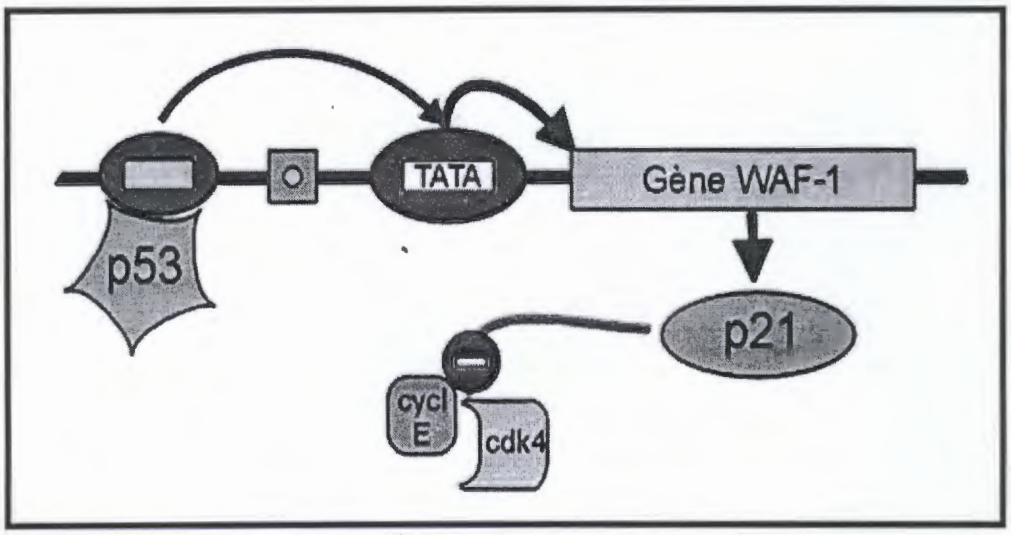

Figure 13. Régulation de l'expression du gène WAF1 par p53. P53 est un facteur de transcription du gène WAF-1, nécessaire à la transcription de la protéine p21. Celle-ci inhibe l'action du couple cycline E-cdk4. Il existe aussi une interruption de la formation du complexe cycline E cdk2.

Suite à son activation, la protéine p53 interagit avec plusieurs familles de cibles moléculaires. D'une part elle se lie spécifiquement à l'ADN et reconnaît des séquences consensus (p53 responsive element P53RE) localisées dans les régions régulatrices de gènes contrôlant le cycle cellulaire et/ou l'apoptose comme le gène WAF1 qui code pour une protéine de 21 KDa (p21) possédant la capacité d'inhiber la transition phase G1/phase S du cycle cellulaire **[118]**. Cet inhibition de la progression des cellules dans le cycle favorise la réparation de l'ADN lors de la réplication ou peut induire la mort par apoptose **[111]**. En effet, la protéine p21 ^{WAF1} inhibe l'activité kinase du complexe CDK2-cycline E spécifique de la transition G1/S ce qui entraîne l'arrêt de la prolifération cellulaire **[118] (Figure 13)**. La p53 peut également réprimer la transcription du gène Bcl-2 (B cell leukemia/lymphoma-2 protein) et accroître l'expression du gène BAX (B cl-2associated X protein). Ces deux événements signent le début de l'apoptose. Enfin, la protéine p53 interagit avec TBP (TATA binding protein) inhibant ainsi la transcription d'une variété de promoteurs mais spécifiquement avec la protéine mdm2 qui est responsable du blocage de leur activité transcriptionnelle car elle se lie à sa région N-terminale qui contient le domaine minimal de transactivation. La protéine mdm2 est aussi le principal régulateur de la durée de vie de p53, elle joue le rôle d'une ubiquitine ligase pour induire la dégradation de p53 par le protéasome **[119] (Figure 14)**.

Les mutations de p53 sont localisées dans la partie centrale de la protéine et elles sont responsables de la perte de la capacité de p53 à se lier spécifiquement à l'ADN. Ces protéines p53 mutantes sont donc transcriptionnellement inactives car elles ne reconnaissent pas leurs séquences cibles.

III.1.2.3- Le gène DCC

Soixante dix pour cent des carcinomes colorectaux à instabilité chromosomique (LOH) montrent une mutation de DCC sur le bras long du chromosome 18 dont la nature reflète sévérité de la pathologie **[43]**. Le gène DCC code pour une protéine transmembranaire présente un homologue significatif avec les molécules CAM (Cell Adhesion Molecules), en particulier avec les formes neuronales. Elle est donc impliquée dans les interactions cellule/cellule ou cellule/matrice et se comporte comme un récepteur de la nétrine-1 (chimio-atracteur axonale). De part ces caractéristiques, la protéine DCC pourrait probablement participer la régulation de la prolifération et de différentiation cellulaire **[120]**. Cependant, le rôle de DCC en tant que gène suppresseur de tumeur est sujet à controverse car on détecte que rarement des altérations inactivatrices du deuxième allèle du gène DCC dans les cancers du colon LOH, mais l'absence

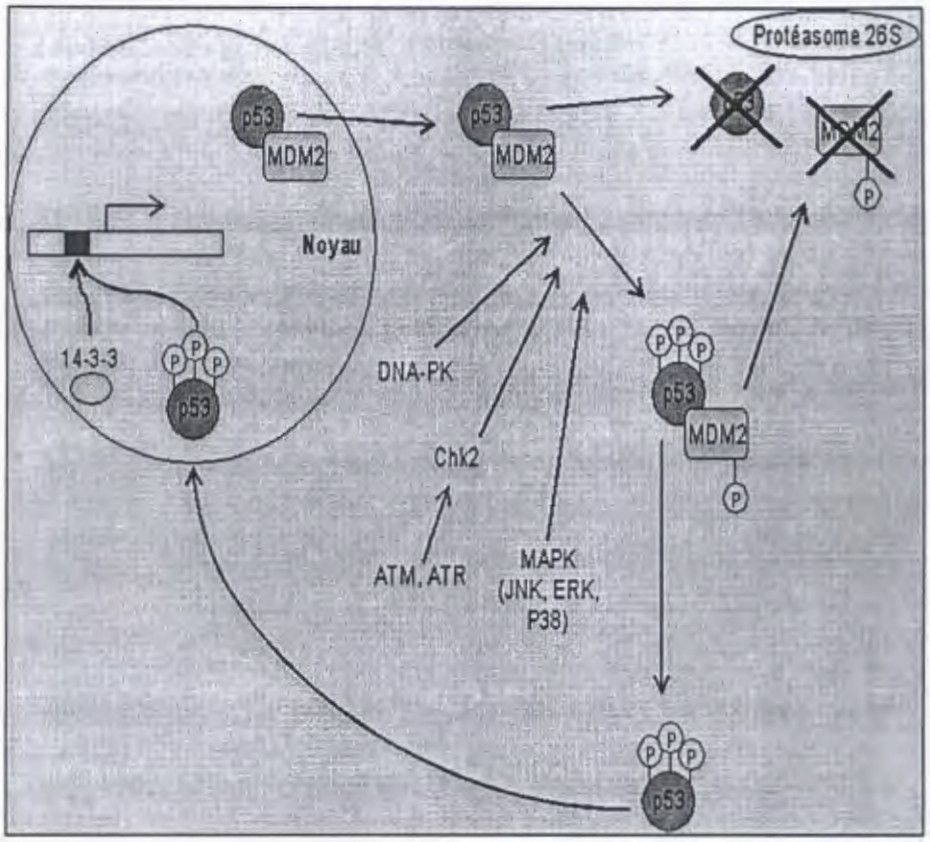

Figure 14. Régulation de l'activité du gène p53 par mdm2

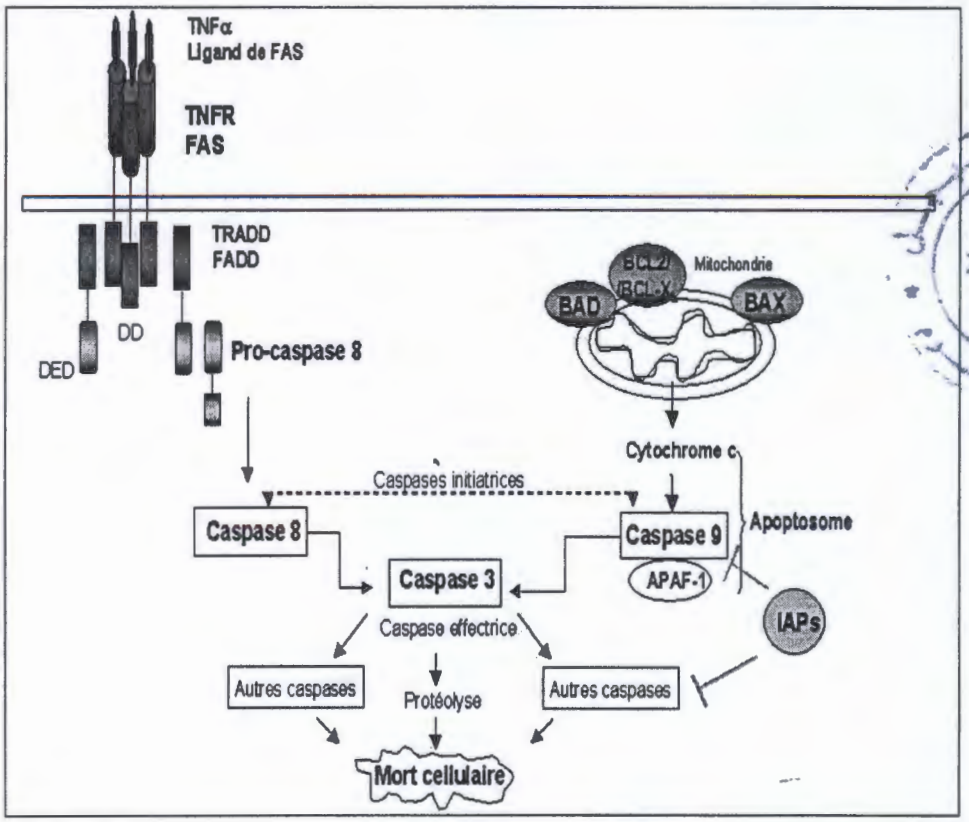

Figure 15. Induction de l'apoptose par les caspases

ou l'inactivation de DCC par mutation ou délétion induirait une perte des propriétés adhésives des cellules tumorales favorisant leurs croissances et leurs disséminations.

III.1.2.4- Le gène DPC4

Au cours de l'année 1996, le gène DPC4 a été décrit comme un gène suppresseur de tumeurs potentiel dans le pancréas. Ce gène est co-localisé sur le chromosome 18q avec d'autres gènes suppresseurs comme le DCC et le MADR2. L'implication du gène DPC4 dans la cancérogénèse colorectale a été étudiée par Thiagalingam et coll en 1996. Les gènes DPC4 et MADR2 font partie d'une famille de gènes (homologues au gène MAD de la Drosophile), qui participent à la transduction de signaux en tant que récepteurs (de type serine/thréonine kinase) pour la famille du TGF-β (tansforming growth factor β). Il a été récemment démontré que le TGF-β inhibe le déroulement du cycle cellulaire dans beaucoup de cellules. L'inactivation par mutation de ces deux gènes (DCP4 et MARD2) suggère qu'il s'agit de gènes suppresseurs, agissant à travers l'inactivation de la voie du TGF-β. Enfin, peu de choses sont connues sur le mécanisme d'action des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans le processus métastatique.

III.2- Apoptose et carcinogénèse colique

L'apoptose ou mort cellulaire programmée, est un processus physiologique nécessaire à l'homéostasie cellulaire **[121]**. Grâce à une destruction cellulaire sélective assure le medelage tissulaire, l'élimination des cellules dont l'ADN a subi des dommages et qui ne peuvent pas être sauvées. En outre, elle se comporte comme une défense non inflammatoire contre les infections, et empêche les masses cellulaires de devenir trop imposantes. Le processus de dégradation cellulaire apoptotique inclut la fragmentation de l'ADN par une endonucléase dépendante du Mg^2, la condensation de la chromatine, la compression des organelles cellulaires, le soulèvement de la membrane, au final, sa scission en particules membranaires. L'apoptose fait intervenir de nombreux acteurs comme les récepteurs de mort (les récepteurs au TNF, Fas, TRAIL, ...), les caspases, la mitochondrie via les membres pro- ou anti- apoptotique de la famille Bcl-2 et le cytochrome C, les IAPs. Mais les caspases sont des acteurs majeurs de la mort cellulaire par apoptose, reconnaissent puis clivent des chaînes polypeptidiques au niveau d'un résidu aspartique de la partie carboxy-terminale. La spécificité des caspases pour leurs substrat est déterminée en particulier par la nature du résidu en position P4 du site de clivage/reconnaissance (WEXD, DRXD, ou [L/V] EXD). Les caspases sont constitutivement présentes dans les cellules en tant que zymogènes (procaspases) et nécessitent au moins deux clivages protéolytiques (au niveau de la liaison Asp-X) et une hétérodimérisation pour devenir actives. Il existe deux

groupes de caspases, celles dites initiatrices (caspases-8, -10, -1, -2, -4 et –9) et les effectrices (caspases-3, -6, -7 et –14) **[122]** **(Figure 15)**.

Il est maintenant bien établi que la grande famille des protéines homologues à Bcl-2 joue un rôle majeur dans la régulation de l'apoptose. Si l'on se réfère à leurs fonctions biologiques, on peut classer les membres de la famille Bcl-2 en deux sous-familles: les membres anti-apoptotiques comme Bcl-2, Bcl-XL **[123]**, Bcl-w **[124]**, Mcl-1 **[125]** et Boo **[126]**, et les membres pro-apoptotiques comme Bax, Bak, Bad, Bok, Bcl-XS, Bik, Hrk, Bim, Blk, Bid et BNIP3 **[127]**. Ces membres forment des hétérodimères et c'est le rapport entre le taux des protéines pro- et anti-apoptotiques qui semble déterminer la sensibilité de la cellule à l'apoptose. Par exemple, quand Bax est surexprimé, la forme homodimérique de Bax s'accumule et la sensibilité cellulaire à un stimulus toxique augmente. Inversement, quand Bcl-2 est surexprimé c'est l'hétérodimère Bax/Bcl-2 qui est prépondérant et la mort est réprimée **[128]**.

Les IAPs inhibent l'apoptose induite par de nombreux stimuli en interagissant directement avec les caspases: c'est le cas des protéines cIAP1, cIAP2 et xIAP avec les capsases-3 et -7 **[129]**. Le monoxyde d'azote par sa capacité à déplacer les molécules de zinc **[130]** pourrait inactiver les IAPs (qui comportent des sites de fixation au zinc), et donc permettre l'activation des caspases. La survivine (protéine de la famille des IAPs) est hautement exprimée dans la majorité des cancers colorectaux **[131]**. Suivant ces différentes caractéristiques, Zhang et al. **[132]** ont démontré que la transfection d'une APC sauvage ou d'un dominant négatif Tcf-4, dans des lignées de cancers coliques humaines HT29, conduit à la diminution de l'expression de la survivine via la voie de signalisation APC/β-caténine/Tcf-4. Ceci mène à l'augmentation de l'apoptose des cellules du bas vers le haut des cryptes de la muqueuse colique allant alors à l'encontre de la progression de la carcinogenèse colorectale.

La mort cellulaire programmée est décrite, majoritairement, pour empreinter deux grandes voies de signalisation. La première est celle de la superfamille des récepteurs au TNF (type I). En prenant l'exemple du récepteur Fas, l'interaction avec son ligand naturel permet l'assemblage d'un complexe multiprotéique cytoplasmique appelé DISC (Death-Inducing Signaling Complex), et le recrutement d'une grande quantité de caspases-8. Dans ce cas, l'activation de cette dernière serait suffisante pour induire la cascade d'activation conduisant à l'apoptose. L'autre voie est dite mitochondriale (type II), dans ce cas le DISC recruterait une quantité insuffisante de caspases-8 pour déclencher la cascade d'activation des caspases **[133,134]**.

III.3- Instabilité des microsatellitaires (MIN)

Au cours de l'année 1993, l'étude de l'instabilité des séquences répétées de l'ADN génomique (microsatellites) a eu un impact surprenant sur diverses maladies humaines héréditaires, incluant les cancers, et plus particulièrement les cancers colorectaux. Trois auteurs ont décrit simultanément dans des tumeurs colorectales familiales et sporadiques, un nouveau type de mutation se traduisant par une augmentation ou une diminution du nombre de répétitions de plusieurs séquences microsatellitaires. Les microsatellites sont de petites séquences d'ADN répétées en tandem dont l'unité de répétition fait de 1 à 6 paires de bases **[135]** et réparties aléatoirement dans le génome **(Figure 16)**. Il existe 50 000 à 100 000 des ces séquences répétitives de dinucléotides dans le génome humain. Elles varient dans leur nombre de répétitions d'un individu à un autre, mais elles sont transmises de façon stable d'une génération à l'autre selon le mode mendélien, avec un taux de mutation relativement faible.

Le gain ou la perte d'ADN au niveau des séquences répétées est la conséquence d'erreurs de glissement de l'ADN polymérase engendrées lors de la réplication d'ADN dans les cellules néoplasiques. Ces erreurs ne sont pas corrigées par défaut au niveau des systèmes de réparation de l'ADN. Elles sont nommées "ubiquitous somatic mutations" ou USM, "replication errors" ou RER, et "microsatellite instabilities" ou MIN. Il semblerait que le phénotype RER^+ soit une caractéristique significativement corrélée à une localisation au niveau du côlon proximal, et que le phénomène d'instabilité génomique soit un évènement souvent précoce de la carcinogénèse. Plusieurs études s'intéressant à des lésions bénignes ont montré l'existence dans celles-ci d'un phénotype RER^+.

L'instabilité microsatellitaire est caractérisée par un phénotype mutateur par erreurs de réplication (RER) secondaire à une perte de la fonction des gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN **[136]**. Un premier gène a été identifié et localisé en 2p22-21, il représente l'homologue humain du gène MutS d'*Escherichia Coli,* appelé hMSH2. En 1994, Papadopoulos et collaborateurs ont décrit un gène impliqué dans le syndrome d'HNPCC, le gène hMLH1. Ce gène est localisé en 3p21-3 et représente l'homologue humain du gène MutL bactérien. Quatre gènes supplémentaires, le hPMS1, le hPMS2, le hMSH3, et le hMSH6 ont été identifiés **(Figure17)**. Ces gènes ont une grande importance dans le maintien du patrimoine génétique de la cellule épithéliale et par conséquent, dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium colique. En cas de dommages à l'ADN et quand ces enzymes de réparations sont mutées, donc elles ne peuvent assurer leur fonction de correction et les cellules deviennent capables d'acquérir des modifications génétiques supplémentaires qui les conduiront dans un

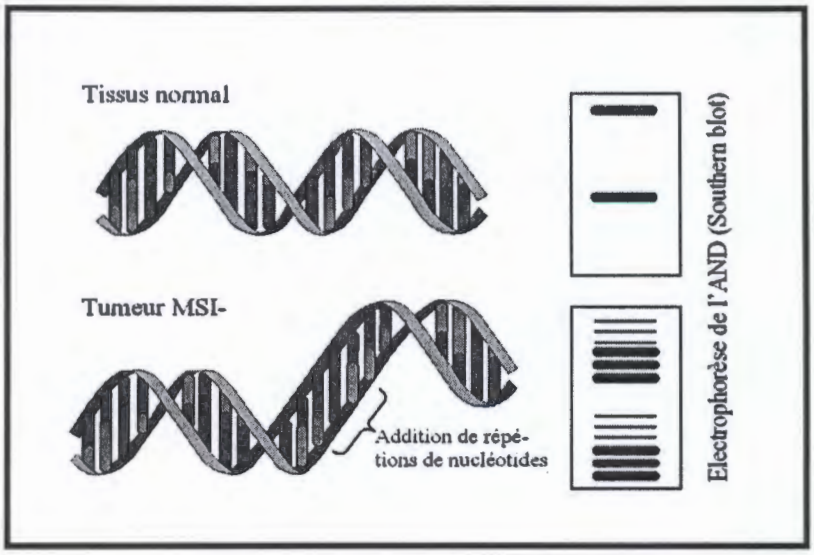

Figure 16. Instabilités des microsatellites, mesurés par l'électrophorèse de l'ADN extrait d'une tumeur MSI et du tissu normal adjacent.

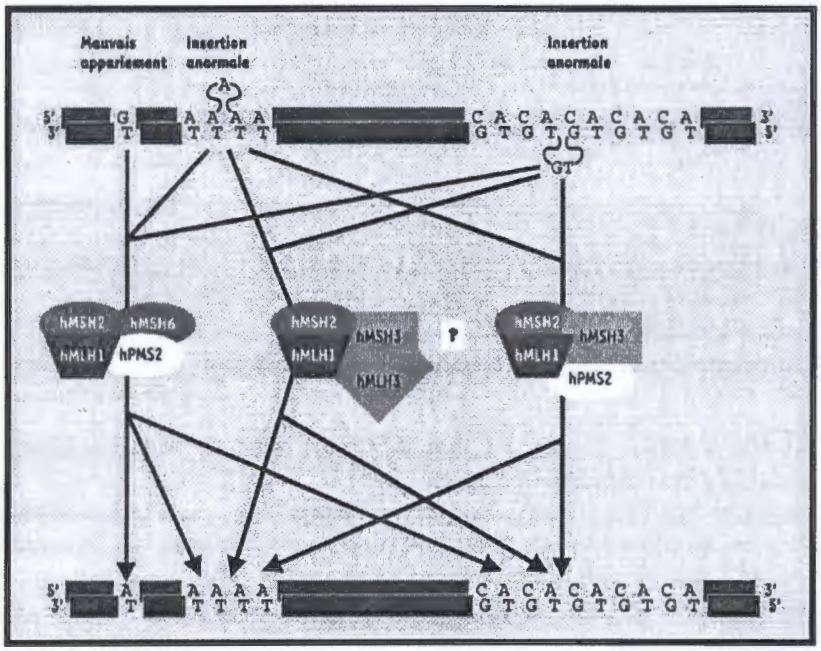

Figure 17. Les différents complexes du système MMR chez l'homme. Les flèches Indiquent le (ou les) complexe(s) MMR impliqué(s) dans la reconnaissance et la réparation des mésappariements de la molécule d'ADN en fonction de leur nature (mauvais appariement, insertion anormale d'un ou de plusieurs nucléotides…).

processus irréversible de cancérogenèse accéléré. La distribution de ces cancers est majoritaire dans le côlon proximal (60% des cas). Le gène MSH2, MLH1 et PMS2 sont impliqués dans respectivement 45%, 49% et 6% des cas **[5]**. En effet, les différents homologues de Mut S et Mut L agissent sous forme d'hétérodimère. La protéine MSH2 s'associe à la protéine MSH6 dans le cas de mésappariements liés à la substitution d'une seule paire de base, ou avec MSH3 s'il s'agit de l'insertion ou d'une délétion de 2 à 8 nucléotides. Un second complexe composé de protéines MLH1 – PMS2 ou MLH1-MLH3 est ensuite afin d'exciser les nucléotides endommagées **[137,138]**.

Les mutations des gènes impliqués dans le complexe de réparation des erreurs de l'ADN sont les causes génétiques du syndrome de Lynch (HNPCC) **[139]** et également responsables du phénomène d'instabilité microsatéllitaire qui est présente dans 15% de tumeurs de colon sporadiques et dans plus de 90% des cas de syndrome de Lynch **[140,141]**. Les patients qui héritent des mutations de ces gènes ont une activité de réparation normale en raison de l'existence d'un allèle normal persistant; cependant, les cellules de certains organes comme le côlon, l'endomètre ou l'estomac, sont sensibles à une deuxième mutation somatique qui inactive l'allèle de type sauvage. Les taux de mutations sont alors 1000 fois supérieurs à la normale **[37]**.

L'instabilité des microsatellites est un phénomène aléatoire souvent localisé dans des régions non codantes du génome, qui n'explique pas à lui seul le processus tumoral. Ainsi, la recherche de séquences répétées dans des régions codantes des gènes a permis d'identifier plusieurs gènes altérés dans les tumeurs RER^+ tels que le gène du récepteur de TGFβ **[139]**, le gène du récepteur de l'IGFII, et le gène BAX. L'intérêt de la recherche d'instabilités microsatellitaires est prépondérant pour les tumeurs du spectre HNPCC. En effet, l'étude moléculaire de ces tumeurs pourrait étayer les critères cliniques et pathologiques pas suffisamment discriminatifs pour pouvoir distinguer systématiquement les formes HNPCC des cancers sporadiques00. D'autre part, ces informations pourraient fournir des indications précieuses quant au traitement à mettre en oeuvre ainsi qu'au pronostic de la maladie.

III.4- Instabilité chromosomique (LOH)

Les cancers colorectaux à instabilité chromosomique (LOH : loss of heterozygosity) sont les cancers coliques les plus fréquents (85% des cas). Ils ont une instabilité génétique acquise de type chromosomique conduisant à un caryotype aneuploïde complexe. Cette instabilité est caractérisée par des défauts de ségrégation des chromosomes entraînant des anomalies structurales (translocations) et numériques (tétraploïdies par exemple) **[108]**. Dans ce cas les

cellules carcinomateuses coliques sont hyperploïdes avec une instabilité chromosomique se traduisant par la perte récurrentes de certains fragments chromosomiques, qui sont les plus fréquents les bras courts des chromosomes 17, 1 et 8 et le bras long des chromosomes 5, 18 et 22 **[135]**. Les pertes de ces fragments sont étroitement associées à la survenus de mutations somatiques sur l'allèle non perdu. Ces mutations concernant des gènes contrôlant la croissance cellulaire, la différentiation cellulaire et l'apoptose **[33,37]** qui sont essentiellement de gènes suppresseurs de tumeurs: le gène APC sur le chromosome 5, et les gènes P53 (chromosome 17), DCC (Deleted in colorectal carcinomes, chromosome 18), DPC 4 et SMAD2 sur le chromosome17.

III.5- Altération de la méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est une modification covalente qui se produit presque exclusivement sur les dinucléotides CpG (cytosine, guanine) localisés au sein des promoteurs de gènes, ou dans le proche voisinage de régions codantes de ces derniers. L'ADN d'une cellule normale différenciée est méthylé à 70%. Il est communément admis que la méthylation joue un rôle dans la régulation de l'expression génique, bien qu'à ce jour son mécanisme d'action ne soit pas totalement clair. Dans les processus cancéreux des preuves multiples de modifications des profils de méthylation de l'ADN des cellules tumorales ont été apportées au cours de ces vingt dernières années. De nombreuses études ont associé l'hypométhylation à la dérépression de la transcription de gènes. L'activation génique par hypométhylation pouvait concerner soit des proto-oncogènes (H-ras, Ki-ras, c-fos, et c-myc), soit des gènes contrôlant l'apoptose (Bcl2). À l'inverse, d'autres études ont montré que l'hyperméthylation entraîne la désacétylation des histones ainsi qu'une condensation de la chromatine empêchant la transcription active du gène suppresseur de tumeur. Ce faisant, l'absence du gène suppresseur de tumeur permet de franchir un pas de plus dans la cascade d'évènement induisant la formation des cancers colorectaux. Les gènes impliqués dans ce phénomène sont divers et incluent autant les gènes de faibles pénétrances que de fortes pénétrances **[142]**. L'hyperméthylation des promoteurs est un phénomène très répandu dans les cancers colorectaux. Plus d'une trentaine de gènes ont jusqu'à maintenant été identifiée comme étant porteur de cette aberration épigénétique **[143]**.

Chapitre IV

Nouvelles approche de diagnostic et de traitement

IV.1- Diagnostic moléculaire

La connaissance des anomalies moléculaires associées à la carcinogénèse permet d'envisager la recherche de tailles anomalies dans les cellules exfoliées recueillies dans les selles à titre de dépistage. Les marqueurs moléculaires potentiellement intéressants pour une telle approche doivent être fréquemment observés et apparaître précocement au cours de la carcinogénèse. À ce titre, la recherche isolée d'une mutation du proto-oncogène K-RAS2, déjà explorée et relativement facile à mettre en œuvre en raison du nombre limité des mutations décrites, n'est pas appropriée car elle n'est observée que dans 50 % des CCR environ **[144]**. En revanche, la recherche d'une mutation APC est, a priori, plus pertinente. Ces mutations sont extrêmement variées, tant en ce qui concerne leurs nature que leurs localisation au niveau de la séquence codante du gène. Elle aboutissent néanmoins très généralement à la synthèse d'une protéine tronquée en rapport avec la génèse d'un codon d'arrêt, soit au niveau d'une mutation faux-sens, soit en aval de la mutation par décalage du cadre de lecture en cas d'insertion ou de délétion d'un ou plusieurs nucléotides. Une autre difficulté, indépendant du marqueur étudié, est liée à la faible quantité d'ADN tumoral potentiellement porteur de l'anomalie génétique recherchée, au sein de la quantité totale d'ADN extrait des cellules exfoliées dans les selles. Cela impose d'avoir recours à une technique d'identification particulièrement sensible. Une telle technique a été récemment développée par l'équipe de Vogelstein **[145]**.

Les échantillons issus de selles fraîches sont immédiatement congelés puis stockés à -80°C dans les 48 heures qui suivent le recueil. Après extraction de l'ADN, une capture des séquences comportant le gène APC est réalisée par incubation de l'ADN total en présence de séquences oligonucléotidiques spécifiques biotinylée puis adjonction de billes magnétiques couvertes de streptavidine. Après élution, une quantification des copies du gène APC est obtenue par amplification par PCR au moyen d'amorces spécifiques dans des conditions de dilutions limitantes. Celles-ci sont secondairement réparties dans 144 puits à raison de 2 à 4 copies par puits, puis à nouveau amplifiées au moyen d'une nouvelle PCR semi-nichée. Cette approche permet effectivement d'améliorer la sensibilité pour la recherche d'éventuelles copies mutées en augmentant le rapport copies mutées/copies sauvages, c'est à dire en optimisant le rapport signal/bruit de fond. Un test de transcription-traduction in vitro est secondairement réalisé à partir des produits d'amplification de chaque puits. Les protéines obtenues sont finalement soumises à une électrophorèse en gel de polyacrylamide puis, après transfert sur une membrane, par autoradiographie à la recherche de formes tronquées. L'intérêt potentiel de cette technique

pour le dépistage des CCR a été récemment suggéré à partir de l'analyse d'échantillons de selles provenant de 28 sujets porteurs des CCR (groupe 1), de 18 sujets porteurs de polypes adénomateux de taille supérieure ou égale à 1 cm (groupe 2) et de 18 sujets témoins indemnes de polypes ou des CCR **[145]**. La présence de formes tronquées de la protéine APC était observée chez 17 sujets du groupe 1 et 9 sujets du groupe 2, soit 26 des 46 sujets des deux premiers groupes. À l'inverse, aucune protéine tronquée n'était identifiable dans les échantillons de selles provenant des 18 sujets témoins. Chez les sujets des deux premiers groupes, le séquençage des copies traduites en une protéine tronquée permettait de confirmer l'existence d'une mutation dans tous les cas. Chez 7 patients pour lesquels une mutation APC était identifiée dans l'ADN fécal, cette mutation a été recherchée au niveau tumoral et identifiée dans tous les cas.

La détermination du phénotype MSI par une technique de Biologie Moléculaire constitue actuellement la méthode diagnostique de référence depuis la conférence de consensus internationale de 1998 **[146]**. Elle doit comporter le génotypage de 5 marqueurs microsatellites (D2S123, D5S346, D17S250, BAT25 et BAT26) dans le génome tumoral et non tumoral d'un patient. Le statut MSI est affirmé par la présence d'au moins 2 loci microsatellites instable. D'autres marqueurs microsatellites mononucléotidiques (NR21, NR22, NR24) ont récemment été proposés et sont maintenant retenus par les experts de la nouvelle conférence de consensus **[147]** afin de déterminer le phénotype MSI seulement à partir de l'ADN des cellules tumorales en l'absence de tissu non tumoral disponible. La recherche en immunohistochimie, à partir de coupes histologiques de tumeurs, d'une perte d'expression des protéines du système MMR, essentiellement hMLH1 et hMSH2 a été proposée comme une alternative à la technique de Biologie Moléculaire.

On prend la technique qui a été utilisé par l'équipe de Vogelstein à la recherche de variants de la répétition du mononucléotide BAT26 chez des sujets porteurs de cancers du côlon proximal, c'est-à-dire, localisés en amont de l'angle colique gauche **[145]**. Cette anomalie moléculaire constitue un indicateur fiable de la présence d'une instabilité des microsatellites (phénotype mutateur) en rapport avec une inactivation d'un des gènes MMR. L'extraction de l'ADN à partir d'échantillons de selles congelées était suive, comme précédemment, d'une capture des séquences comportant le locus BAT26 au moyen de séquences oligonucléotidiques spécifiques puis d'une quantification par amplification dans des conditions de dilutions limitantes. Une nouvelle amplification par PCR semi-nichée était réalisée secondairement au

moyen d'amorces spécifiques marquées à la fluorescéine après répartition d'environ 7 copies dans 72 puits pour chaque échantillon de selles. Les produits d'amplification étaient finalement séparés et identifies par électrophorèse capillaire. Un allèle pathologique de BAT26 était identifié dans les selles de 17 sujets parmi 18 porteurs d'un cancer du côlon proximal avec instabilité des microsatellites. Un tel allèle n'était identifié chez aucun des 28 sujets porteurs d'un cancer du côlon proximal sans instabilité des microsatellites testés, ni chez aucun des sujets porteurs d'adénomes supra-centimétriques du côlon proximal ou indemnes des polypes ou des CCR.

En l'absence de détermination du phénotype MSI (impossibilité technique, fragment tumoral non disponible), la recherche d'une mutation constitutionnelle d'Amsterdam II, de cancer spectre large du syndrome HNPCC avant l'âge de 40 ans. La mise en évidence d'une mutation délétère d'un gène MMR permet donc de confirmer le diagnostic de syndrome HNPCC chez le cas index, et surtout de faire le diagnostic chez les sujets apparentés asymptomatiques qui relèveront ainsi d'un programme de surveillance et d'une prise en charge particulière.

IV.2- Nouveaux traitements

IV.2.1- La thérapie génique

La "Virus Directed Enzyme Prodrug Therapy" (VDEPT) est une thérapie génique qui consiste à introduire, au moyen d'un vecteur viral, un gène codant une enzyme capable de convertir un agent non cytotoxique (pro-drogue) en un composé cytotoxique **[148]**. Parmi les enzymes utilisées, citons la cytosine deaminase d'E-Coli qui entraîne la conversion de la 5-fluorocytosine (5-FC), pro-drogue non-toxique, en 5-FU **[149]**. L'efficacité de cette approche repose également sur l'effet "bystander" qui permet le transport de la drogue cytotoxique d'une cellule transfectée à une cellule voisine non transfectée. C'est un traitement adjuvant complémentaire potentiel qui peut être appliqué après résection chirurgicale. Dans ce cas, l'administration du transgène est locorégionale via les veines portes et un traitement par voie systémique avec la pro-drogue est effectué 2 à 3 jours après administration des adénovirus génétiquement modifiés **[150]**.

IV.2.2- L'immunothérapie

Il existe deux types de l'immunothérapie: la première est l'immunothérapie active spécifique qui utilise principalement comme cible les antigènes associés à la tumeur (AAT) et lorsqu'elle est autologue, elle consiste à injecter au patient des cellules tumorales syngéniques irradiées

associées à un agent non spécifique (tel le bacille de Calmette et Guérin (BCG) ou MER, son extrait méthanolique) dont le rôle est d'amplifier la réponse spécifique immunitaire.

Hoover en 1993 ont randomisé après chirurgie 98 patients présentant des cancers colorectaux de stade B2 ou C selon deux bras : un bras comprenant le vaccin tumoral autologue associé au BCG et un bras témoin de surveillance. Aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux bras thérapeutiques. De nombreux travaux concernent actuellement les vaccins génériques allogéniques préparés à partir de membranes cellulaires tumorales poolées et purifiées, utilisant les AAT communs à la plupart des tumeurs colorectales; mais, jusqu'à présent, aucun vaccin ne peut être recommandé comme traitement adjuvant des cancers colorectaux.

La deuxième il s'agit de l'immunothérapie passive par anticorps monoclonal murin (Mab 17-1A) dirigé contre la glycoprotéine de surface épithéliale (CO 17-1A) qui est exprimée à la surface des cellules dans 80% des adénocarcinomes et sporadiquement sur les cellules épithéliales normales a été récemment étudiée. Riethmuller en 1998 ont randomisé 189 patients (166 éligibles) opérés d'un cancer colorectal de stade C de Dukes (sans radiothérapie pour les cancers rectaux) selon deux bras : un bras comprenant l'anticorps 17-1A administré par voie intraveineuse pendant 5 mois et l'autre bras une simple surveillance. Avec un suivi médian de 5 ans, il a été noté une élévation de la survie globale sans récidive (51 % versus 33 %, $p = 0,03$) et de la survie globale (64 % versus 49 %, $p = 0,04$), avec une toxicité satisfaisante en faveur du bras comprenant l'anticorps monoclonal 17-1A. Cependant, le taux de rechutes locales comparativement au taux de rechutes global n'a pas été pour autant diminué. L'anticorps monoclonal 17-1A a obtenu depuis 1995 l'autorisation de mise sur le marché en Allemagne (Panorex®).

IV.2.3- Des inhibiteurs spécifiques des Métalloprotéinases (MMP)

Le processus métastatique comporte plusieurs étapes, dont la dégradation des tissus de connexion et la perte d'adhésion des cellules avec la lame basale sont des évènements précoces. Une cellule tumorale est capable de synthétiser et de secréter des métalloprotéinases (MMP) comme les collagénases, les élastases et les matrilysines dont l'activité est contrôlée par des inhibiteurs tissu-spécifiques. Le marimastat est un inhibiteur de MMP qui fait l'objet d'essais cliniques dont les résultats s'avèrent intéressants et encourageants **[151]**.

Chapitre V

Discussion et conclusion

De nombreux projets de recherche sur la Génétique, l'Epidémiologie, le diagnostic et le traitement des maladies disséminées dont le cancer ont été lancés. Le développement de tests spécifiques et sensibles permettant un diagnostic précoce de la maladie cancéreuse est un enjeu important d'un point de vue clinique et économique car il doit permettre une meilleure prise en charge des malades à un moindre coût. Une politique de dépistage est particulièrement nécessaire dans le cas des cancers du côlon qui représente la troisième cause de mortalité par cancer et pour lequel une prise en charge précoce est un facteur de survie majeur. Par ailleurs, l'incidence des CCR justifie un dépistage de masse qui ne peut se concevoir que dans le respect de certains conditions, de sensibilité, spécificité et faisabilité pour le test, de sécurité pour le malade. Les outils de dépistage conventionnels: sigmoïdoscopie, radiographie et coloscopie ne répondent pas à ces objectifs ni en termes de coût ni en termes de risque. Les tests de détection du sang dans les selles, dont la présence traduit l'existence d'ulcérations et la fragilité épithéliale des tumeurs, présentaient un avantage important en termes de faisabilité et de sécurité. Aujourd'hui, l'Hémoccult est admis en dépistage de masse et, malgré une sensibilité très moyenne, notamment dans le cas du diagnostic des adénomes de haut grade, ce test permet un gain en terme mortalité cumulée, mais la proportion de 5 à 10% de faux positifs contribue à augmenter de façon importante les coûts des programmes de dépistage. L'amélioration de la spécificité de ces tests n'est possible qu'au prix d'une diminution de la sensibilité. Or, un manque de spécificité et de sensibilité discrédite les analyses auprès du publique et rend très difficile la conduite d'une politique efficace de dépistage. En outre, sa réalisation nécessite des prélèvements itératifs et un régime alimentaire excluant les viandes rouges et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdienne, ce qui représente une entrave à la compliance des sujets. De ce fait, la recherche et le développement de nouveaux outils diagnostiques du CCR reste un sujet d'actualité.

Le développement des techniques de Biologie Moléculaire, leur possible automatisation pour le traitement de grandes séries d'échantillons, et l'identification de nombreuses altérations moléculaires spécifiques des cellules tumorales coliques ont été à l'origine de la conception de tests fondés sur la détection d'altérations génétiques spécifiques de tumeurs dans les selles des sujets. Ces altérations génétiques, utilisées comme marqueur, témoignent de la présence de cellules tumorales dans la lumière colique. Leur utilisation est néanmoins encore limitée par la nécessité de développer des techniques de Biologie Moléculaire suffisamment sensibles afin de permettre la mise en évidence d'un génome muté parmi de nombreux génomes normaux. Le

marqueur moléculaire idéal serait une altération fréquente, précoce et spécifique qui permettrait de dépister un grand nombre de sujets et de diagnostiquer les stades précancéreux. Des mutations des gènes K-RAS, TP53 et APC ont été caractérisées, montrant la faisabilité de telles études **[152,44]**.

Le traitement des CCR est avant tout chirurgical. Les progrès obtenus ces dernières années dans cette discipline permettent dans la plupart des cas de conserver les fonctions intestinales. Si cette maladie est dépistée suffisamment tôt, avant qu'il n'ait eu le temps d'envahir les tissus voisins, l'acte chirurgical seule permet d'éliminer la tumeur. Or, grâce au dépistage précoce, 55 à 60% des patients sont vus avant qu'il n'y ait eu dissémination de la tumeur et ne présentent donc aucun envahissement ganglionnaire ni métastatique. Quand la tumeur est trop volumineuse, une radiothérapie peut être pratiquée avant l'acte chirurgical afin de réduire sa taille et ainsi la rendre opérable. Lorsque la tumeur prend une forme invasive, la chimiothérapie permet désormais d'améliorer le pronostic. Depuis quelques années, elle consiste le plus souvent en l'administration de la molécule de 5-fluro uracile (5-FU) associée à d'autres drogues pour augmenter son efficacité et sa tolérance, mais il est malheureusement évident que ces approches traditionnelles de lutte contre le cancer sont souvent incapable de débarrasser toutes les cellules cancéreuses. À l'heure actuelle, de nombreux essais cliniques sont effectués pour tester une série de nouvelles stratégies contre ces cancers.

En conclusion, malgré une amélioration récente de pronostic de cette maladie liée à une meilleure prise en charge globale passant par un diagnostic plus précoce, une chirurgie et des mesures réanimatoires de qualité et le développement de chimiothérapies plus efficaces, la survie globale, tous stades confondus, reste aux alentours de 50 % à 5 ans. Par ailleurs, la classification TNM, seul facteur pronostique validé dans les CCR, a montré ses limites **[153]**. En dépit des efforts réalisés dans le domaine de diagnostic et du traitement, le taux de mortalité par les CCR ne cesse d'augmenter, c'est pour ça la lutte contre les CCR restent un véritable problème de santé à l'échelle mondiale qui nécessite, selon les spécialistes, une vision préventive à long terme et plus rentable qui est basée sur la correction de hygiène de vie comprenant l'augmentation de la consommation de légumes, la réduction globale des apports caloriques et les graisses jointe à une activité physique régulière.

À l'avenir les progrès de la technologie, de l'endoscopie et de Biologie Moléculaire devraient permettre des dépistages et des traitements plus efficaces, tout en restants tolérables pour les patients ainsi que sur le plan du coût, et une étroite collaboration entre cliniciens, chercheurs fondamentalistes et les épidémiologistes est indispensable.

Références

1. Parkin D M, Bray F, Ferlay J and Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. (2001) Int J Cancer Dev. 94, 153-156.

2. Greenlee R T, Murray T, Bolden S, and Wingo P A. Cancer statistics. (2000) C A Cancer J Clin. 50: 7-33.

3. Benhamiche A M. Cancer et côlon: épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. (1998) Gastroenterol.Clin.Biol. 22: S3-S11.

4. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E and Sanberg A A. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. (1986) Am.J.Med.Genet., 25: 473-476

5. Kinzler K W and Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. (1996) Cell 87 (2): 159-70

6. Chang H Y andYang X. Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases. (2000) Microbiol Mol Biol Rev 64 (4): 821-46.

7. Boland C R, F A Sinicrope, D E Brenner and J M Carethers. Colorectal cancer prevention and treatment. (2000) Gastroenterol. 118: S115-S128

8. Christensen J. Gross and microscopic Anatomy of the large intestine. In: The Large Intestine: Physiology, Pathophysiology and Disease S F. (1991) Phillips, J H. Pemberton, R G Shorter eds (New York, Raven Press):13-35.

9. Americain Institute for Cancer Research. Cancers, nutrition and food: colon, rectum. In: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. (1997) World Cancer Research Fund and Americain Institute for Cancer Research, Washington DC: 216-251

10. Boutron-Ruault MC. Alimentation et cancérogenèse colorectale: données récentes. (1999) Gastroenterol.Clin Biol. 23: B135-B141.

11. Lichtenstein P, Holm N V, Verkasalo P K, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A and Hemmink K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. (2000). N.Engl.J.Med. 343: 78-85.

12. Minsky B D. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. (1990) Dig Colon Rectum; 33: 714-9.

13. De la Chapelle, A Genetic predisposition to colorectal cancer. (2004) Nat Rev Cancer 4 (10): 769-80.

14. Giovannucci E, and Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. (1997) Am J Clin Nutr 66 (6 Suppl): 1564S-1571S.

15. Slattery M L, Potter J D, Duncan D M and Berry T D. Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. (1997) Int J Cancer 73 (5): 670-7.

16. Turner F, Smith G, Sachse C, Lightfoot T, Garner R C, Wolf C R, Forman D, Bishop D T and Barrett JH. Vegetable, fruit and meat consumption and potential risk modifying genes in relation to colorectal cancer. (2004) Int J Cancer 112 (2): 259-64.

17. Larsson S C, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L and Wolk A. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. (2005) Int J Cancer 113 (5): 829-34.

18. Butler L M, Sinha R, Millikan R C, Martin C F, Newman B, Gammon M D, Ammerman A S and Sandler R S. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. (2003) Am J Epidemiol 157 (5): 434-45.

19. Slattery M L, Potter J D, Ma K N, Caan B J, Leppert M and Samowitz W. Western diet, family history of colorectal cancer, NAT2, GSTM-1 and risk of colon cancer. (2000) Cancer Causes Control 11 (1): 1-8.

20. Heavey P M, McKenna D and Rowland I R. Colorectal cancer and the relationship between genes and the environment. (2004) Nutr Cancer 48 (2): 124-41.

21. Giovannucci E, and W C Willett. Dietary factors and risk of colon cancer. (1994) Annals of Medicine. 26: 443-452.

22. Papas M A, Giovannucci E and Platz E A. Fiber from fruit and colorectal neoplasia. (2004) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13 (8): 1267-70

23. Sandhu M S, Luben R and Khaw K T. Self reported non-insulin dependent diabetes, family history, and risk of prevalent colorectal cancer: population based, cross sectional study. (2001) J Epidemiol Community Health 55 (11): 804-5.

24. Diergaarde B, Braam H, Van Muijen G N, Ligtenberg M J, Kok F J and Kampman E. Dietary factors and microsatellite instability in sporadic colon carcinomas. (2003) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12 (11 Pt 1): 1130-6.

25. Slattery M I, Samowtiz W, Ma K, Murtaugh M, Sweeney C, Levin T R and Neuhausen S. CYP1A1, cigarette smoking, and colon and rectal cancer. (2004) Am J Epidemiol 160 (9): 842-52.

26. Levin B. Colorectal Cancer Screening. (1993) Cancer; 72: 1056-1060

27. Itzkowitz S H. Inflammatory bowel disease and cancer. (1997) Gastroenterol Clin North Am 26 (1): 129-39.

28. Jain S K and Peppercorn M A. Inflammatory bowel disease and colon cancer: a review. (1997) Dig Dis 15 (4-5): 243-52.

29. Greenstein A J. Cancer in inflammatory bowel disease. (2000) Mt Sinai J Med 67 (3): 227-40.

30. Baglioni S and M Genuardi. Simple and complex genetics of colorectal cancer susceptibility. (2004) Am J Med Genet 129C (1): 35-43.

31. Potter J D , Slattery M L , Bostick R M , Gapstur S M. Colon cancer: a review of the epidemiology. (1993) Epidemiology; 15: 499-545.

32. Hisamuddin I M and Yang V W. Genetics of colorectal cancer. (2004) MedGenMed 6 (3): 13.

33. Goss K H, and Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. (2000) J Clin Oncol. 18: 1967-79.

34. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens, Spirio J, Robertson L, M et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. (1991) Cell 66 (3): 589-600

35. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J. Baba S, Hedge P. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. (1991) Science 253 (5020): 665-9.

36. Lynch H T, Kimberling W, Albano W A. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. (1985) Clinical description of resource. Cancer; 56: 934-8.

37. Cotran, Kumar, Collins. Anatomie pathologique, Robbins eds. (2000) (Piccin) Chap. 18, 970-1015.

38. Warthin A S. Herditary with reference to carcinoma. (1913) Arch Intern Med; 12: 546-55

39. Lynch H T, Shaw M W, Magnuson C W, Larsen A L, Krush A J. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. (1991) Arch Intern Med; 117: 206-12.

40. Vasen H F, Mecklin J P, Khan PM, and Lynch H T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). (1991) Dis Colon Rectum 34: 424-5.

41. Vasen H, Watson P, Mecklin J P, Lynch H T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. (1999) Gastroenterology; 116: 1453-8.

42. Laso N M, J Lafuente, S Mas, M Trias, C Ascaso, R Molina, A Ballesta, F Rodriguez and A Lafuente. Glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1)-dependent risk for colorectal cancer. (2002) Anticancer Res 22 (6A): 3399-403.

43. Fearon E R, Cho K R, Nigro J M, Kern S, Simons E, Ruppert J W, Hamilton J M, Preisinger R, Thomas AS, Kinzler G, KW et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. (1990) Science 247 (4938): 49-56.

44. Ahlquist D A, Skoletsky J E, Boynton K A, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. (2000) Gastroenterology ; 119 : 1219-27.

45. Elisabeth Fabre, Jean-Philippe Spano, Dan Atlan, Anne-Chantal Braud, Emmanuel Mitry, Yves Panis, Jean Faivre. Les cancers digestifs: colon, rectum, canal anal. (2000) Bulletin de cancer, volume 87; 5-20, FMC 4.

46. Newcomb P A, Norfleet R G, Storer B E, Surawicz T S, Marcus P M. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. (1992) J Natl Cancer Inst; 84:1572-1575

47. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. (2005) J Natl Cancer Inst; 97 (12): 906-916.

48. Slattery M L, Potter J D. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? (2002) Med Sci Sports Exerc; 34(6):913-9.

49. Thune I, Furberg A S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. (2001) Med Sci Sports Exerc. Jun; 33 (6 Suppl): S530-50; discussion S609-10. Review.

50. Paterson J R, Lawrence J R. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. (2001) QJM. Aug; 94 (8): 445-8. Review

51. Fuchs C S, Willett W C, Colditz G A, Hunter D J, Stampfer M J, Speizer F E, Giovannucci E L. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. (2002) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Mar; 11 (3): 227-34

52. Mandel J S, Church T R, Bond J H, Ederer F, Geisser M S, Mongin S J et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. (2000) New England Journal of Medicine; 343 (22): 1603-1607.

53. Bretagne J, Faivre J. La Société Française de Gastro-Entérologie recommande la mise en place d'un dépistage généralisé et organisé du cancer colorectal en France. (2000) Gastroentérol Clin Biol; 24: 492-3

54. Schaffer P. Les conditions nécessaires à la réalisation d'un programme de dépistage. (1998) Gastroentérol Clin Biol; 22: S28-S33

55. Cancer colorectal. De bonnes raisons pour mettre en oeuvre les dépistages. (1998) Prescrire; 18: 609-23

56. Allison J E, Tekawa I S, Ransom L J, Adrain A L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. (1996) N Engl J Med; 334 (3): 155-159.

57. Walsh J M, Terdiman J P. Colorectal cancer screening: scientific review. (2003) JAMA 289 (10): 1288-1296.

58. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen O, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. (1996) Lancet; 348: 1467-71

59. Winawer S J, Fletcher R H, Miller L, Godlee F, Stolar M H, Mulrow C D, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. (1997) Gastroenterology; 112: 594-642

60. Selby J V, Friedman G D, Quesenbèrry C P, Weiss N S. A Case Control Study of Screening Sigmoidoscopy and Mortality from Colorectal Cancer. (1992) N Engl J Med; 326: 653-657.

61. Haens G R. Colonpoliepen: Is screening noodzakelijk ? Tijdschrift voor Geneeskunde. (1992) 48: 1487-1490.

62. Ransohoff D F, Lang C A. Screening for Colorectal Cancer. (1991) N Engl J Med; 325: 37-41

63. Fenlon H M, Nunes D P, Clarke P D, Ferrucci J T. Colorectal neoplasm detection using virtual colonoscopy: a feasibility study. (1998) Gut; 43:806-11

64. Michiels C, Boutron M C, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. Facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux de stade B de Dukes. Etude d'une série de population. (1994) Gastroenterol Clin Biol; 18: 456-61.

65. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daude H et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a french population-based study. (1998) Cancer; 82:1482-6.

66. Roncucci L, Fante R, Losi L, Di Gregorio C, Micheli A, Benatti P et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. (1996) Eur J Cancer; 32A: 295-302.

67. Monnet E, Boutron M C, Faivre J, Milan C. Influence of socioeconomicstatus on prognosis of colorectal cancer. (1993) A population-based study in Cote d'Or, France. Cancer; 72: 1165-70.

68. Piard F and G Monges. Quels sont les facteurs histo-pronostiques utiles à la décision thérapeutique dans les cancers du côlon ?. (1998) Gastroenterol Clin Biol. 22 (suppl 3): S115-125.

69. Yang J J, Kang J S, Krauss R S. Ras signals to the cell cycle machinery via multiple pathways to induce anchorage-independent growth. (1998) Mol Cell Biol 18 (5): 2586-95

70. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, Miyanishi K, Nobuoka A, Nakajima T, Satoh T, Takimoto R, Kato J, Sakamaki S and Niitsu Y. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. (2001) Gastroenterology. 121: 599-611.

71. Andreyev H J, Norman A R, Cunningham D, Oates J R. Clarke P A.Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter RASCAL study. (1998) J Natl Cancer Inst; 90: 675-84.

72. Esteller M, Gonzalez S, Risques R A, Marcuello E, Mangues R, Germa J R, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. (2001) J Clin Oncol; 19: 299-304.

73. Buday L and Downward J. Epidermal growth factor regulates p21ras through the formation of a complex of receptor, Grb2 adapter protein, and sos nucleotide exchange factor. (1993) Cell. 73: 611-620.

74. Feig L A. Guanine-nucleotide exchange factors: a family of positive regulators of Ras and related GTPases. (1994) Curr Opin Cell Biol. 6:204-211.

75. Koera K, Nakamura K, Nakao K, Miyoshi J, Toyoshima K, Hatta T, Otani H, Aiba A and Katsuki M. K-ras is essential for the development of the mouse embryo. (1997) Oncogene Dev. 15, 1151-1159.

76. Stokoe D, Macdonald S G, Cadwallader K, Symons M and Hancock J F. Activation of Raf as a result of recruitment to the plasma membrane. (1994) Science. 264: 1463-1467

77. Lavoie, J N, G L'Allemain, A Brunet, R Muller and J Pouyssegur. Cyclin D1 expression is regulated positively by the p42/p44MAPK and negatively by the p38/HOGMAPK pathway. (1996) J Biol Chem. **271**: 20608-20616.

78. Keely P J, Westwick J K, Whitehead I P, Der C J, and Parise L V. Cdc42 and Rac1 induce integrin-mediated cell motility and invasiveness through PI (3) K. (1997) Nature. 390: 632-636.

79. Yao R. and G M Cooper. Requirement for phosphatidylinositol-3 kinase in the prevention of apoptosis by nerve growth factor. (1995) Science. 267: 2003-2006.

80. Erisman M D, Scott J K Watt, Astrin R A, S M. The c-myc protein is constitutively expressed at elevated levels in colorectal carcinoma cell lines. (1988) Oncogene 2 (4): 367-78.

81. He T C, Sparks A B, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa L T, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Identification of C-MYC as a target of the APC pathway. (1998) Science 281 (5382): 1509-12.

82. Dang C V. C-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. (1999) Mol Cell Biol 19 (1): 1-11.

83. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. (1989) Embo J 8 (6): 1711-7.

84. Sparks A B, Morin P J, Vogelstein B, Kinzler K W. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. (1998) Cancer Res 58 (6): 1130-4.

85. Morin P J. beta-catenin signaling and cancer. (1999) Bioessays 21 (12): 1021-30.

86. Bienz, M. APC: the plot thickens. (1999) Curr Opin Genet Dev 9 (5): 595-603.

87. Orsulic S et Peifer M. An in vivo structure-function study of armadillo, the beta-catenin homologue, reveals both separate and overlapping regions of the protein required for cell adhesion and for wingless signaling. (1996) J Cell Biol 134 (5): 1283-300.

88. Harrington K J, Syrigos K N, Harington K J. The role of E-cadherin-catenin complex: more than an intercellular glue?. (2000) Ann Surg Oncol 7 (10): 783-8.

89. Van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, Van der Horn K, Batlle E, Coudreuse D, Haramis A P, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, Van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. (2002) Cell 111 (2): 241-50.

90. Miller J R. The Wnts. (2002) Genome Biol 3 (1): REVIEWS3001

91. Winston J T, Strack P, Beer-Romero P, Chu C Y, Elledge S J, Harper J W. The SCFbeta-TRCP-ubiquitin ligase complex associates specifically with phosphorylated destruction motifs in IkappaBalpha and beta-catenin and stimulates IkappaBalpha ubiquitination in vitro. (1999) Genes Dev 13 (3): 270-83.

92. Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler R. beta-catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. (1997) Embo J 16 (13): 3797-804.

93. Novak A, Hsu S C, Leung-Hagesteijn C, Radeva G, Papkoff J, Montesano R, Roskelley C, Grosschedl R, Dedhar S. Cell adhesion and the integrin-linked kinase regulate the LEF-1 and beta-catenin signaling pathways. (1998) Proc Natl Acad Sci U S A 95(8): 4374-9

94. Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, Albanese C, D'Amico M, Pestell R, Ben-Ze'ev A. The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. (1999) Proc Natl Acad Sci U S A 96 (10): 5522-7.

95. Polakis P. Wnt signaling and cancer. (2000) Genes Dev 14 (15): 1837-51.

96. Lickert H, Domon C, Huls G, Wehrle, Duluc C, Clevers I, Meyer H, Freund B I, Kemler J N, R. Wnt/ (beta)-catenin signaling regulates the expression of the homeobox gene Cdx1 in embryonic intestine. (2000) Development 127 (17): 3805-13.

97. Mariadason J, Bordonaro M, Aslam M, Shi F, Kuraguchi L, Velcich M, Augenlicht A, L H. Down-regulation of beta-catenin TCF signaling is linked to colonic epithelial cell differentiation. (2001) Cancer Res 61 (8): 3465-71.

98. Naishiro Y, Yamada T, Takaoka A S, Hayashi R, Hasegawa F, Imai K, Hirohashi S. Restoration of epithelial cell polarity in a colorectal cancer cell line by suppression of beta-catenin/T-cell factor 4-mediated gene transactivation. (2001) Cancer Res 61 (6): 2751-8.

99. Rockman S P, Currie S A, Ciavarella M, Vincan E, Dow C, Thomas R J, Phillips W A. Id2 is a target of the beta-catenin/T cell factor pathway in colon carcinoma. (2001) J Biol Chem 276(48): 45113-9.

100. Fujita M, Furukawa Y, Tsunoda T, Tanaka T, Ogawa M, Nakamura Y. Up-regulation of the ectodermal-neural cortex 1 (ENC1) gene, a downstream target of the beta-catenin/T-cell factor complex, in colorectal carcinomas. (2001) Cancer Res 61 (21): 7722-6.

101. Brabletz T, Jung A, Dag S, Hlubek F, Kirchner T. Beta-catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. (1999) Am J Pathol 155 (4): 1033-8.

102. Morin P J, Sparks A B, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler K W. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. (1997) Science 275 (5307): 1787-90.

103. Polakis P. The oncogenic activation of beta-catenin. (1999) Curr Opin Genet Dev 9 (1): 15-21.

104. Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Ehrlich S M, Fields J Z, Boman B M. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. (2001) Cancer Res 61 (24): 8664-7.

105. Piarre Laurent-Puing. Mutations dù gene APC et instabilité chromosomique. (2001) M/S n°8-9, vol 17.

106. Giardiello F M, Petersen G M, Piantadosi S, Gruber S B, Traboulsi E I, Offerhaus G J, Muro K, Krush A J, Booker S V, Luce M C, Laken S J, Kinzler K W, Vogelstein B and Hamilton SR. APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. (1997) Gut 40 (4): 521-5.

107. Terdiman J P, Conrad P G and Sleisenger M H. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. (1999) Am J Gastroenterol 94 (9): 2344-56.

108. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg G, et al. Mutations in the APC tumor suppressor gene cause chromosomal instability. (2001) Nat Cell Biol; 3: 433-8.

109. Baker S J, Preisinger A C, Jessup J M, Paraskeva C, Markowitz S, J K Willson, Hamilton S, and Vogelstein B. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. (1990) Cancer Res. 50:7717-7722.

110. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, Seki M, Tanaka K, Maeda Y, Iino H, Fukayama M, Koike M, Mori T and al. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. (1992) Cancer Res. 52:3965-3971.

111. Kressner U, Inganas M, Byding S, Blikstad I, Pahlman L, Glimelius B, Lindmark G. Prognostic value of p53 genetic changes in colorectal cancer. (1999) J Clin Oncol 17 (2): 593-9.

112. Harris C C. p53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic-an abridged historical perspective. (1996) Carcinogenesis Dev. 17, 1187-1198.

113. Hainaut P and Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutationsAdv. (2000) Cancer Res Dev. 77, 81-137.

114. Kussie P H., Gorina S, Marechal V, Elenbaas B, Moreau J, Levine A J and Pavletich N P. Structure of the MDM2 oncoprotein bound to the p53 tumor suppressor transactivation domain. (1996) Science Dev. 274, 948-953.

115. ChoY, Gorina S, Jeffrey P D and Pavletich N P. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. (1994) Science Dev. 265, 346-355.

116. Lane D P. Worrying about p53. (1992) Curr Biol Dev. 2, 581-583.

117. Oren M. Regulation of the p53 tumor suppressor protein. (1999) J Biol Chem. 274: 36031-36034.

118. El-Deiry, W S, Tokino T, Velculescu V E, Levy D B, Parsons R, Trent J M, Lin D, Mercer W E, Kinzler K W and Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. (1993) Cell. 75: 817-825.

119. Wu X, Bayle J H, Olson D and Levine A J. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. (1993) Genes Dev. 7: 1126-1132

120. Cho K R et Fearon E R. DCC: linking tumour suppressor genes and altered cell surface interactions in cancer. (1995) Eur J Cancer 31A (7-8): 1055-60

121. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. (1995) Science 267 (5203): 1456-62.

122. Chang H Y et Yang X. Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases. (2000). Microbiol Mol Biol Rev 64 (4): 821-46.

123. Boise L H et Thompson C B. Bcl-x (L) can inhibit apoptosis in cells that have undergone Fas-induced protease activation. (1997) Proc Natl Acad Sci U S A 94 (8): 3759-64.

124. Gibson L, Holmgreen S P, Huang D C, Bernard O, Copeland N G, Jenkins N A. Sutherland G R, Baker E, Adams JM, Cory S. bcl-w, a novel member of the bcl-2 family, promotes cell survival. (1996) Oncogene 13 (4): 665-75.

125. Zhou P, Qian L, Kozopas K M, Craig R W. Mcl-1, a Bcl-2 family member, delays the death of hematopoietic cells under a variety of apoptosis-inducing conditions. (1997) Blood 89 (2): 630-43.

126. Song Q, Kuang Y, Dixit V, Vincenz M C. Boo, a novel negative regulator of cell death, interacts with Apaf-1. (1999) Embo J 18(1): 167-78.

127. Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. (2003) Mol Immunol 39 (11): 615-47.

128. Oltvai Z N, Milliman C L, Korsmeyer S J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. (1993) Cell 74 (4): 609-19.

129. Deveraux Q L, Takahashi R, Salvesen G S, Reed J C. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. (1997) Nature 388 (6639): 300-4.

130. Aravindakumar C T, Ceulemans J, De Ley M. Nitric oxide induces Zn2+ release from metallothionein by destroying zinc-sulphur clusters without concomitant formation of S-nitrosothiol. (1999) Biochem J 344 Pt 1: 253-8.

131. Gianani R, Jarboe E, Orlicky D, Frost M, Bobak J, Lehner R, Shroyer K R. Expression of survivin in normal, hyperplastic, and neoplastic colonic mucosa. (2001) Hum Pathol 32 (1): 119-25.

132. Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Ehrlich S M, Fields J Z, Boman B M. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. (2001) Cancer Res 61 (24): 8664-7.

133. Zou H, Li Y, Liu X, Wang X. An APAF-1.cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. (1999) J Biol Chem 274 (17): 11549-56.

134. Hu Y, Benedict M A, Ding L, Nunez G. Role of cytochrome c and dATP/ATP hydrolysis in Apaf-1-mediated caspase- 9 activation and apoptosis. (1999) Embo J 18 (13): 3586-95.

135. Piard F, Chapusot C, Ecarnot-Laubriet A, Ponnelle T, Martin L. Molecular markers of heterogeneity in colorectal cancers and adenomas. (2002) Eur J Cancer Prev 11 (1): 85-97.

136. Janin N. A simple model for carcinogenesis of colorectal cancers with microsatellite instability. (2000) Adv Cancer Res. 77: 189-221.

137. Bellacosa A. Functional interactions and signaling properties of mammalian DNA mismatch repair proteins. (2001) Cell Death Differ 8: 1076-92.

138. Frebourg T, Mauillon J, Thomas G and Olschwang S. Le cancer colorectal héréditaire non polyposique. Définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale. (2003) Gastroenterol Clin Biol 27: 708-14.

139. Markowitz S. TGF-beta receptors and DNA repair genes, coupled targets in a pathway of human colon carcinogenesis. (2000) Biochim Biophys Acta 1470 (1): M13-20.

140. Lawes D, A S, SenGupta and P B Boulos. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer. (2003) Eur J Surg Oncol 29 (3): 201-12.

141. Grady W M. Genomic instability and colon cancer. (2004) Cancer Metastasis Rev 23 (12): 11-27.

142. Xu X L, Yu J, Zhang H Y, Sun M H, Gu J, Du X, Shi D R, Wang P, Yang Z H and Zhu J D. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. (2004) World J Gastroenterol 10 (23): 3441-54.

143. Kondo Y and Issa J P. Epigenetic changes in colorectal cancer. (2004). Cancer Metastasis Rev 23 (1-2): 29-39.

144. Smith-Ravin J, England J, Talbot I C, Bodmer W. Detection of c-Ki-ras mutations in faecal samples from sporadic colorectal cancer patients. (1995) Gut; 36: 81-6.

145. Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. (2002) N Engl J Med; 346: 311-20.

146. Boland C R, Thibodeau S N, Hamilton S R, Sidransky D, Eshleman J R, Burt R W, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. (1998) Cancer Res; 58: 5248-57.

147. Umar A, Boland C R, Terdiman J P, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. (2004) J Natl Cancer Inst; 96: 261-8.

148. Knox R J and T A Connors. Prodrugs in Cancer Chemotherapy. (1997) Pathol Oncol Res. 3: 309-324

149. Harris J D, A A Gutierrez, H C Hurst, K Sikora and N R Lemoine. Gene therapy for cancer using tumour-specific prodrug activation. (1994) Gene Ther. 1: 170-5.

150. Huber B E, E A Austin, S S Good, V C Knick, S Tibbels and C A Richards. In vivo antitumor activity of 5-fluorocytosine on human colorectal carcinoma cells genetically modified to express cytosine deaminase. (1993) Cancer Res. 53:4619-26.

151. Nemunaitis J, C Poole, J Primrose, A Rosemurgy, J Malfetano, P Brown, A Berrington, A Cornish, K Lynch, H Rasmussen, D Kerr, D Cox and A Millar. Combined analysis of studies of the effects of the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat on serum tumor markers in advanced cancer: selection of a biologically active and tolerable dose for longer-term studies. (1998) Clin Cancer Res. 4: 1101-9.

152. Sidransky D, Tokino T, Hamilton S R, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. (1992) Science; 256: 102-5.

153. Astide Lièvre, Pierre Laurent-Puig. Hépato-Gastro. Volume 12, Numéro 3, 169-79, Mai-Juin 2005, Mini-revue.

Date de soutenance: 23/06/2007

Encadreur: Dr RECHRECHE Hocine

Présenté par:
ZEGGANE Karima
REMOUM Aziza

Résumé

Les cancers colorectaux (CCR) constituent à eux seuls un réel problème de santé publique dans le monde, en raison de sa fréquence et de sa gravité. Les traitements habituels tels que la chirurgie, la chimiothérapie et radiothérapie restent inefficaces. Ainsi, la prévention active en pratiquant une hygiène de vie alimentaire et environnementale saine et le diagnostic précoce sont les meilleurs moyens de luter contre cette pathologie. Le développement fulgurant de la Biologie Moléculaire et du Génie Génétique pendant les deux dernières décennies ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et d'identifier les gènes impliqués dans le processus cancéreux. Ceci augure de la mise en place de nouvelles stratégies pour dépister et traiter plus efficacement cette maladie. En effet, les technologies de l'ADN recombinant comme la PCR, la thérapie génique et les puces ADN sont des approches très prometteuses dans un avenir très proche.

Summary

Because their frequency and gravity, the colorectal cancers (CRC) represents a major problem of the public health in the world. The current treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are still inefficient. Therefore, the active prevention by practising healthy alimentary and environmental traditions and early diagnosis are the better means to fit against this pathology. The fulgurated development of Molecular Biology and Genetic Engineering in the last twenty years had allowed understanding the molecular mechanisms and identification of genes implicated cancerous process. So, a new strategies to detect and treat this disease. Thus, recombinant DNA technologies like PCR, genic therapy and DNA ships are very promoted tools in the closed future.

ملخص

سرطان الأمعاء الغليظة تشكل لوحدها مشكل كبير على الصحة في العالم، بسبب كثرتها و خطورتها. الأدوية المعتادة كالجراحة، العلاج الكيميائي، و الإشعاعي تبقى غير فعالة. كذلك الوقاية بإتباع نمط حياة غذائي و محيطي صحي و تشخيص مبكر تعتبر من أنجع الوسائل للوقاية من هذا المرض. التطور المذهل للبيولوجيا الجزيئية و الهندسة الوراثية منذ العشرينين الأخيرتين سمحت بفهم جيد للميكانيزمات الجزيئية و إظهار الجينات المتدخلة في هذا السرطان. بهذا نتفاءل باستعمال طرق جديدة لتشخيص و معالجة جد فعالة لهذا المرض. في الواقع، تكنولوجيات ال ADN المدموج مثل الPCR، العلاج الجيني وADN هي تقنيات واعدة في المستقبل القريب.

Mots clés: cancers colorectaux, Biologie Moléculaire, Génie Génétique, ADN, PCR, thérapie génique