

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences biologiques  
Spécialité : *Génétique moléculaire*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES FORMES HÉRÉDITAIRES  
DU CANCER COLORECTAL**

---

Présenté par : BELDI Souheila Nadjet  
NEMER Ferial

Le 19/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme GHARZOULI Razika (MCA - UFMC 1).  
Encadrant : Mme ZIADA Hadia (MCB - UFMC 1).  
Examineur : Mme BOUDOKHANE Ibtissem (MCB - UFMC 1).

Année universitaire  
2022 - 2023

# *Remerciements*

*En tout premier lieu, nous exprimons nos remerciements à **ALLAH** le tout puissant, qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience d'accomplir ce travail.*

# *Remerciements*

*Tous d'abord, nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à **Dr. Ziada**, pour avoir dirigé ce mémoire.*

*Nous avons eu le plaisir de travailler sous votre direction. Nous vous remercions pour votre gentillesse et spontanéité avec lesquelles vous avez dirigé ce travail, ainsi que pour votre disponibilité et vos conseils que grâce à eux nous avons pu améliorer notre travail.*

*Nous espérons que votre confiance que vous nous accordez et que ce mémoire est à la hauteur de vos espérances. Veuillez croire, chère Maître, à tout notre respect et nos reconnaissances.*

*Nous tenons à remercier **Dr. Gharzouli** et **Dr. Boudokhane I.M**, d'avoir accepté d'examiner notre travail et nous avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.*

*Merci à tous les enseignants de la spécialité **Génétique**, ils nous ont transmis leurs connaissances et leur expérience afin que nous puissions atteindre le niveau scientifique nécessaire à la réalisation de ce mémoire de fin d'études.*

*Nos remerciements vont de même à (**L'université des Frères Mentouri**), qui nous a acceptée d'être un membre parmi ses étudiants pendant ces années universitaires, et à tous les enseignants du Master 2 génétique.*

# *Dédicaces*

*Je dédie entièrement ce travail à mon père **Nori** et ma mère **Allal Karima**, mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et ma plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide financière et surtout votre amour.*

*Quoi que je dise ou que je fasse, je n'arrivai jamais à vous remercier comme il se doit. Je souhaite que vous soyez fière de moi, et que j'ai pu répondre aux espoirs que vous avez fondé en moi, merci de n'avoir jamais douté de moi.*

*A mes chers frères **Mouloud** et **Amine**, merci pour votre soutien moral, votre confiance et vos précieux conseils, qui m'ont aidé dans les moments difficiles, je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies.*

*C'est avec une joie immense et le cœur ému que je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de ma tante et ma belle mère disparue **Allal NADJIBA** il y'a maintenant 9ans. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, elle apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours priée pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi ma tante. Je voudrais te remercier pour ton amour, générosité. J'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde le paradis éternel. À l'âme de ma grand mère **Mahbouba** que dieu l'accueille dans son vaste paradis*

*A ma chère binôme **Feriel**, ma douce soeur qui a eu la patience de me supporter durant ce mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, je t'aime beaucoup ma chère.*

## *A mon mari*

*Enfin, je remercie la personne sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Un grand merci à mon très cher mari -pilier de la réussite de mon mémoire, pour son soutien sans faille, ses encouragements, sa motivation, son aide, sa ferveur, son affection, sa sollicitude, son dévouement.*

**BELDI Souheila Nadjjet**

# *Dédicaces*

*Ce modeste travail signifie beaucoup pour moi, c'est pour cela je le dédie aux personnes qui ont su me comprendre, me rassurer, et m'aider tout au long de cette période.*

*A Ma vie la plus chère, mes chers parents **BOUZIANE Wahida** et **NEMER Mahfoud**, je vous dédie ce travail même s'il n'y a pas ce que vous m'avez donné dans ma vie. Il n'y a pas de mots assez forts pour vous exprimer mon amour et ma profonde gratitude pour toute le soutien et les efforts que vous avez déployés pour mon éducation. je prie dieu de vous protéger et de vous accorder santé et bien-être.*

*A mes chers frères **Islam, Oussama, Fadi, Abed Djalil**, Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, et beaucoup de bonheur et la réussite dans tes études.*

*A mon binôme et mon meilleur amie **BELDI Souheila Nadjat** et sa famille. Ces quelques mots ne suffisent pas pour exprimer toute ma gratitude envers toi, on a commencé cette spécialité ensemble et on la fini ensemble, j'espère qu'on atteindra ensemble nos objectifs. Merci pour tous les moments difficiles que tu as passé avec moi, priez Dieu que notre amitié dure.*

*Et finalement je ne peux pas finir son dédier ce travail à ma grand-mère **Messaoud** et tous mes oncles spécialement mon oncle **Hichem**.*

*Et mon amie **LEGHROUMI Imane**, merci pour l'aide et le soutien, et a tous ceux qui m'aiment et me souhaite de la bonne chance et me soutiennent, même avec un mot gentil.*

**NEMER Ferial**

# *Liste des abréviations*

<b>AFAP :</b>	<b>A</b> ttenuated <b>F</b> amilial <b>A</b> denomatous <b>P</b> olyposis
<b>APC :</b>	<b>A</b> denomatous <b>P</b> olyosis <b>C</b> oli
<b>ADN :</b>	<b>A</b> cide <b>D</b> esoxyribonucléique
<b>ARN :</b>	<b>A</b> cide <b>R</b> iboNucléique
<b>BAX :</b>	<b>B</b> cl2 <b>A</b> ssociated <b>X</b> <b>P</b> rotein
<b>BER :</b>	<b>B</b> ase <b>E</b> xcision <b>R</b> epair
<b>CCR :</b>	<b>C</b> ancer <b>C</b> olorectal
<b>CGH :</b>	<b>H</b> ybridation <b>G</b> énomique <b>C</b> omparative
<b>CIN :</b>	<b>C</b> hromosomal <b>I</b> nstability
<b>CMM-D :</b>	<b>C</b> onstitutional <b>M</b> is <b>M</b> atch <b>R</b> epair <b>D</b> eficiency
<b>CpG :</b>	<b>C</b> ytosine- <b>P</b> hosphate- <b>G</b> uanine
<b>DCC :</b>	<b>D</b> eleted in <b>C</b> olon <b>C</b> ancer
<b>DNmt :</b>	<b>D</b> N <b>A</b> méthyl- <b>t</b> ransférase
<b>EpCAM :</b>	<b>E</b> pithelial <b>C</b> ell <b>A</b> dhesion <b>M</b> olecule
<b>FAP :</b>	<b>F</b> amilial <b>A</b> denomatous <b>P</b> olyposis
<b>HNPCC :</b>	<b>H</b> ereditary <b>N</b> on- <b>P</b> olyposis <b>C</b> olorectal <b>C</b> ancer
<b>IDL :</b>	<b>I</b> nsertion/ <b>D</b> eletion <b>L</b> oop
<b>INCa :</b>	<b>I</b> nstitut <b>N</b> ational <b>d</b> u <b>C</b> ancer
<b>InSIGHT :</b>	<b>I</b> nternational <b>S</b> ociety for <b>G</b> astrointestinal- <b>H</b> ereditary <b>T</b> umours
<b>KRAS :</b>	<b>K</b> risten <b>R</b> elative <b>A</b> llele <b>S</b> ignal
<b>LIG1,3 :</b>	<b>L</b> IGase <b>1,3</b>
<b>LOH :</b>	<b>L</b> oss <b>O</b> f <b>H</b> eterozygoty

**SP-BER** : Short Patch- Base Exicion Repair

**LP-BER** : Long Patch- Base Exicion Repair

**MAP** : Mutyh Associated Polyposis

**MCR** : Région de Cluster de Mutation

**MCRA** : Adénome Colorectaux Multiples

**MLH1,3** : MutL Homologue 1,3

**MLPA** : Multiplex Ligation dependent Probe Amplification

**MMR** : MisMatch Repair

**MSH2,6** : MutL Homologue 2,6

**MSI** : Micro Satellite Instability

**MSS** : Microsatellite Instability

**MYH** : MutY Homolog

**NCBI** : National Center for Biotechnologie Information

**OGG1** : La 8-OxoGuanine Glycosyase

**PARP1** : La Poly (ADP-Ribose) Polymérase

**PCNA** : Proliferating Cell Nuclear

**PCR** : Polymérase Chaîne Reaction

**PMS1** : Postmeiotic Segregation 1 Gene

**PMS2** : Postmeiotic Segregation 2 Gene

**POLB** : DNA Polymérase Bêta

**RER** : Replication ERror

**SL** : Syndrome de Lynch

**SMAD2,3** : SMA and MAD-related protein 2 «

**TGFβ** : Transforming Grawth Gene

**TP53** : Tumour Protéine 53

**Wnt :**            **Wingless Type**

**XRCC1 :**        **X-Ray Repair Cross Complementing 1**



# *Liste des figures*

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Différentes parties du côlon	4
2	Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale	5
3	Nombre de nouveaux cas, pour les deux sexes, tous âges confondus	6
4	Taux d'incidence standardisés pour l'âge (monde), cancer colorectal, par sexe	7
5	Nombre de décès, pour les deux sexes, tous âges confondus	7
6	Nombre de nouveaux cas, pour les deux sexes, tous âges confondus, Algérie	8
7	Evènement génétique conduisant à un carcinome	10
8	Les trois principales voies moléculaires du cancer colorectal	10
9	Mutation d'un microsatellite codant et oncogénèse MSI	12
10	Méthylation de l'ADN	13
11	Schéma récapitulatif des différentes formes héréditaires du CCR	13
12	Géniteur de la famille « G » et ses 10 descendants dont 6 ont un carcinome histologiquement vérifié	19
13	Représentation schématique du système MMR	23

14	Localisation du gène <i>MLH1</i> sur chromosome 3	24
15	Localisation du gène <i>MSH2</i> sur chromosome 2	25
16	Localisation du gène <i>MSH6</i> sur chromosome 2	26
17	Localisation du gène <i>PMS2</i> sur chromosome 7	27
18	Répartition des types de variantes germinales sur chaque gène MMR	28
19	Pedigree d'une famille porteuse d'une mutation située sur le gène <i>MSH2</i>	29
20	Localisation du gène <i>EpCAM</i> sur chromosome 2	30
21	Stratégie diagnostique du syndrome de Lynch	31
22	Localisation du gène <i>APC</i> sur chromosome 5	35
23	Rôle du gène <i>APC</i> , position des principales mutations germinales et corrélations génotype-phénotype	36
24	Pedigree d'une famille atteinte d'un CCR héréditaire, transmission autosomique dominante	37
25	Pedigree de la famille N	38
26	Localisation du gène <i>MUTYH</i> sur chromosome 1	39
27	Pedigree d'une famille atteinte d'un CCR héréditaire, transmission autosomique récessive	43

# *Table des matières*

Liste des abréviations .....	
Liste des figures .....	
Introduction .....	1
<b>Chapitre I : Généralités sur le cancer colorectal</b>	
<b>1. Caractéristique anatomique et fonctionnelles du colon et rectum .....</b>	<b>3</b>
1.1. Anatomie .....	3
1.2. Histologie .....	4
1.3. Fonctions .....	5
<b>2. Cancer colorectal .....</b>	<b>6</b>
2.1. Définition .....	6
2.2. Données épidémiologiques .....	6
<b>3. Génétique du cancer colorectal .....</b>	<b>8</b>
3.1. Rappel .....	8
3.2. Développement du CCR .....	9
3.3. Mécanismes de cancérogenèse .....	10
3.4. Stade du CCR selon la classification TNM .....	13
3.5. Formes héréditaires du CCR .....	13
<b>4. Aspect clinique .....</b>	<b>14</b>
4.1. Facteurs de risques .....	14
4.2. Signes clinique .....	15
4.3. Dépistage .....	15
4.4. Diagnostic .....	17
4.5. Traitement .....	17
<b>Chapitre II : Formes héréditaires non polyposiques</b>	
<b>I. Syndrome de Lynch (SL) .....</b>	<b>18</b>
1. Historique .....	18
2. Variétés clinique .....	20
3. Critères d'Amsterdam et Bethesda .....	21
4. Description moléculaire .....	21
4.1. Système MMR .....	21
4.2. Mécanismes de réparation du système MMR chez les procaryotes .....	22
4.3. Mécanismes de réparation du système MMR chez les eucaryotes .....	23
4.4. Gènes MMR .....	24
4.5. Mutations germinales dans les gènes MMR .....	27
4.6. Inactivation du gène EpCAM .....	29
4.6.1. Implication du gène EpCAM .....	29
4.6.2. Hyperméthylation du promoteur MLH1 .....	30
5. Stratégies du diagnostic de (SL) .....	30
5.1. Recherche MSI .....	31
5.2. Analyse IHC des protéines MMR .....	32
6. Prise-en charge de (SL) .....	32

### **Chapitre III : Formes héréditaires polyposiques**

<b>I. La polypose adénomateuse familiale (PAF) .....</b>	<b>34</b>
1. Les polypes .....	34
2. Description clinique .....	34
3. Variétés clinique .....	34
4. Formes atténuées de la (PAF) .....	35
5. Description moléculaire.....	36
<b>5.1. Gènes impliquées dans la (PAF) .....</b>	<b>36</b>
<b>5.2. Proteines APC .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3. Mutation gène APC .....</b>	<b>37</b>
<b>5.4. Mode de transmission .....</b>	<b>38</b>
<b>II. La polypose adénomateuse associée à MUTYH (MAP) .....</b>	<b>39</b>
1. Découverte .....	39
2. Description moléculaire .....	40
2.1. Gènes impliquées dans la (MAP) .....	40
3. Mutation dans le gène MUTYH .....	41
3.1. Système BER .....	41
3.2. Système BER et MUTYH .....	41
4. MUTYH dans la polypose et le cancer colorectal .....	43
<b>Conclusion .....</b>	<b>45</b>
<b>Référence bibliographique</b>	
<b>Webographie</b>	
<b>Annexe</b>	
<b>Résumé</b>	

# *Introduction*

# INTRODUCTION

---

Les cancers du côlon et du rectum étant assez semblables, on les regroupe sous le terme de Cancer colorectal (CCR). Ce dernier est le plus fréquent chez l'homme que chez les femmes. Selon les données de GLOBOCAN 2022, Le CCR est le troisième cancer le plus incident au monde, et le deuxième cancer le plus mortel. En Algérie, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein, près de 6526 nouveaux cas du CCR.

Les causes exactes du cancer colorectal ne sont pas connues, mais l'on sait que des facteurs à la fois génétiques et environnementaux contribuent à son apparition (*Viguier et al.2003*).

La carcinogenèse colique est un processus d'initiation et de transformation de cellules normales. Celui-ci est une séquence de multiples étapes aboutissant à l'accumulation d'anomalies génétiques héritées et acquises suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN (*Jones et al, 2002 ; Tariq and Ghias, 2016*). Il existe au moins 3 voies distinctes dans la pathogenèse du cancer colorectal : l'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité des microsatellites (MSI) et les l'hyperméthylation des îlots CpG (*Maria S. Pino et Daniel C. Chung, 2010*).

Le CCR se présente sous deux formes, la forme sporadique et la forme héréditaire souvent liés à une prédisposition génétique héréditaire. La forme héréditaire est constituée de deux types, la forme héréditaire polyposique et la forme héréditaire non polyposique (HNPCC) (*Vasen et al. 2010*).

Le syndrome de lynch ou « **H**ereditary **N**on **P**olyposis **C**olorectal **C**ancer » (HNPCC), est la forme la plus fréquente de prédisposition héréditaire au cancer colorectal et concerne environ 3 % des patients avec un cancer colorectal et 2 % des patientes avec un cancer de l'endomètre (*Pellat. A et al, 2019*), Cette maladie autosomique dominante, est le résultat de mutations au niveau de l'un des gènes de réparation des mésappariements (MMR) : *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* ou *EPCAM* gène (*Tanakaya. K, 2018*). Il a été identifié en 1913 par le pathologiste Alfred Warthin. (*Warthin AS, 1913*).

La Polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante à forte pénétrance causée par des mutations germinales du gène *APC* (*Jasperson et al, 2010*).

# INTRODUCTION

---

Elle se manifeste par la formation de plusieurs centaines de polypes (présence de 10 à 1000 polypes) au niveau du côlon et du rectum avec une fréquence de 1 sujet sur 8000 à 14 000 à un âge beaucoup plus jeune, ces polypes grossissant petit à petit pour se transformer en cancers malins (*Half. E et al, 2009 ; Minhuyen. N et al, 2021*).

La polypose adénomateuse familiale présente une évolution plus légère Appelée l'AFAP (attenuated adenomatous polyposis) (*Knudsen. A et al, 2003*).

La Polypose liée à *MUTYH* (*MAP*) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Les parents porteurs du gène morbide sont sains mais peuvent avoir des enfants malades (1/4) avec une forte pénétrance et probablement complète dans le cas où les mutations causales sont bi-alléliques (*Guarinos et al. 2014*).

*MUTYH* est un deuxième gène qui a été identifié et qui provoque également une polypose adénomateuse du côlon (*Vasen HF, et al, 2008*). La mutation est une traversions, G-C en T-A. Ces transvasions qui vont inactiver somatiquement *APC*, conduisant à l'apparition de polypes puis du CCR.

Notre travail présente, dans l'ensemble, une description clinique et moléculaire plus récente des trois formes héréditaires les plus fréquentes du cancer colorectal.

L'objectif de notre investigation bibliographique est de :

- Décrire les caractéristiques cliniques et génétiques des différents types du cancer colorectal héréditaire et distinguer entre ses formes.
- Mettre en valeur l'aspect génétique des cancers colorectaux.
- Aborder les différentes stratégies de diagnostic génétiques.

# CHAPITRE I



## 1. Caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du colon et rectum

### 1.1. Anatomie

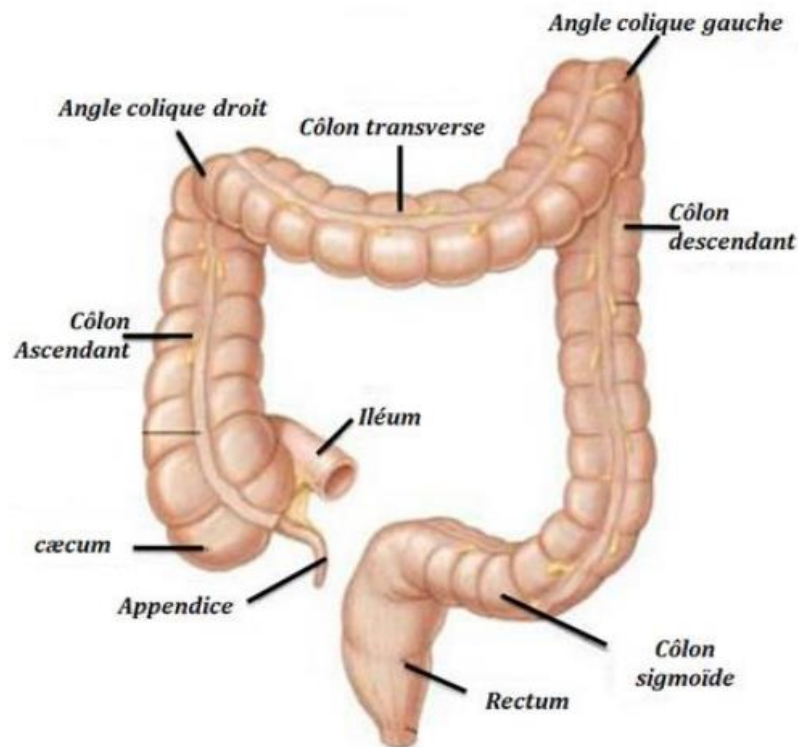
Le côlon (ou gros intestin) est la partie terminale du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle (ou petit intestin) et se termine par le rectum (Figure 1) (De Gramont. A, 2012), Il possède une longueur de l'ordre de 1.5m (Chebil. Omar, 2014) et se divise en 4 segments ou parties (Institut National du Cancer) :

- **Le côlon ascendant** : appelé aussi côlon ascendant, est situé du côté droit du corps. Il commence par le cæcum qui relie le côlon à l'intestin grêle et se prolonge vers le haut jusqu'au côlon transverse (Institut National du Cancer).
- **Le côlon transverse** : traverse la partie supérieure de l'abdomen. Il relie le côlon droit au côlon gauche (APHP.fr).
- **Le côlon descendant** : portion du côlon qui fait suite à l'angle colique gauche et qui se continue par le côlon pelvien au niveau de la crête iliaque gauche (Lahrèche. M, 2021).
- **Le côlon sigmoïde** : Le côlon sigmoïde est la dernière portion du côlon. Il relie le côlon gauche au rectum (Boussafsaf. Dr S).

Le caecum : signifie poche aveugle représente l'excroissance du gros intestin au-delà de la jonction iléo-caecale, où l'iléon terminal pénètre dans le gros intestin par la valvule iléo-cæcale (Elisse. H, 2011).

Le rectum : partie terminale du tractus digestif. Il s'étend de la ligne pectinée située au niveau du diaphragme pelvien à la charnière recto-sigmoïdienne située en regard de la 3ème pièce sacrée, et mesure entre 12 et 18cm de long (15cm en moyenne) (Xavier. G, 2015).

L'anus est l'orifice du rectum qui débouche à l'extérieur du corps. L'anus permet d'évacuer les selles (ESMO).



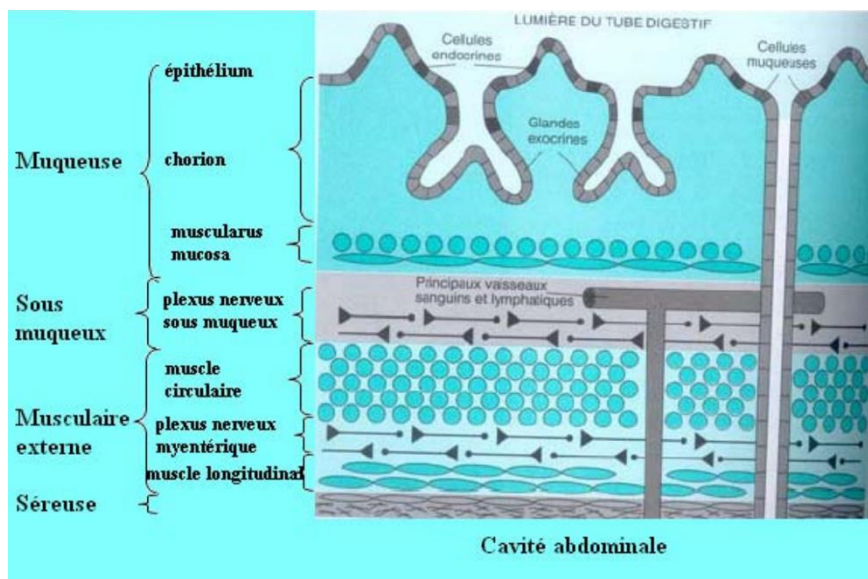
**Figure 1** : Différentes parties du côlon (Delmas 2008).

## 1.2 Histologie :

Le tube digestif est constitué de 5 tuniques concentriques qui sont à partir de la lumière : la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse puis une tunique conjonctive externe (Figure 2) :

- La muqueuse : comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion. Le chorion contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes. Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption (Catala. M et al, 2007-2008).
- La sous-muqueuse : rend le tube digestif plus souple. Elle est traversée par les vaisseaux sanguins qui irriguent le tube digestif (AFM, 2010).

- La tunique musculaire (muscleuse) : a une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse : circulaire interne et longitudinale externe (*Catala. M et al, 2007-2008*).
- La couche la plus externe : au niveau du côlon, la sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé de la séreuse (péritoine) en périphérie (*Bouygues. A, 2017*).



**Figure 2** : Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale (*Friemel et Jarry, 2004*).

### 1.3. Fonctions :

Gros intestin (Colon) : Sa fonction est d'absorber l'eau et certaines vitamines en acheminant les selles vers l'anus (*Hôpital de la Tour*).

Rectum : évacuation des matière fécales (les selles). Est une sorte de réservoir situé entre la fin du gros intestin et l'anus (*AFM, 2010*).

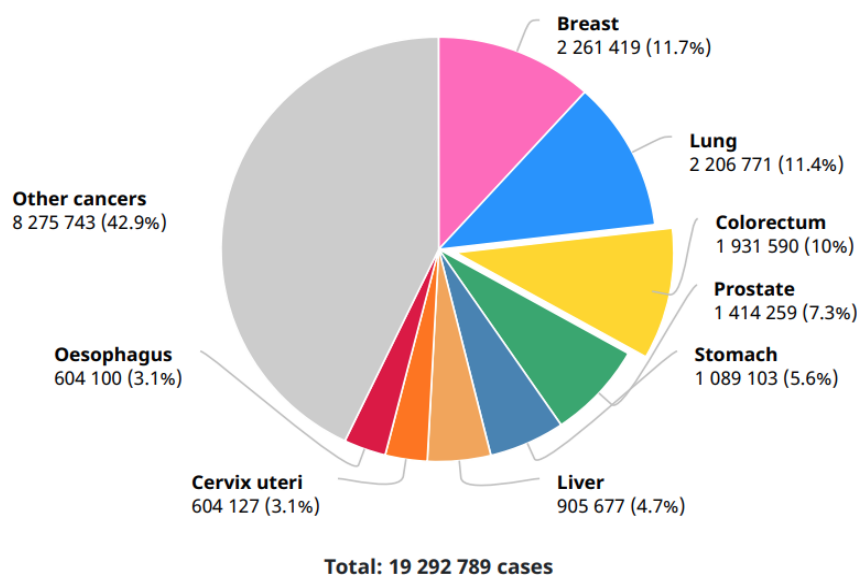
## 2. Cancer colorectal

### 2.1. Définition

Les cancers du côlon et du rectum se ressemblent. On les regroupe sous le terme « cancer colorectal ». La plupart du temps, ce cancer commence par des petites masses sur la paroi de l'intestin : des polypes dont certains deviennent des cancers (*ESMO*).

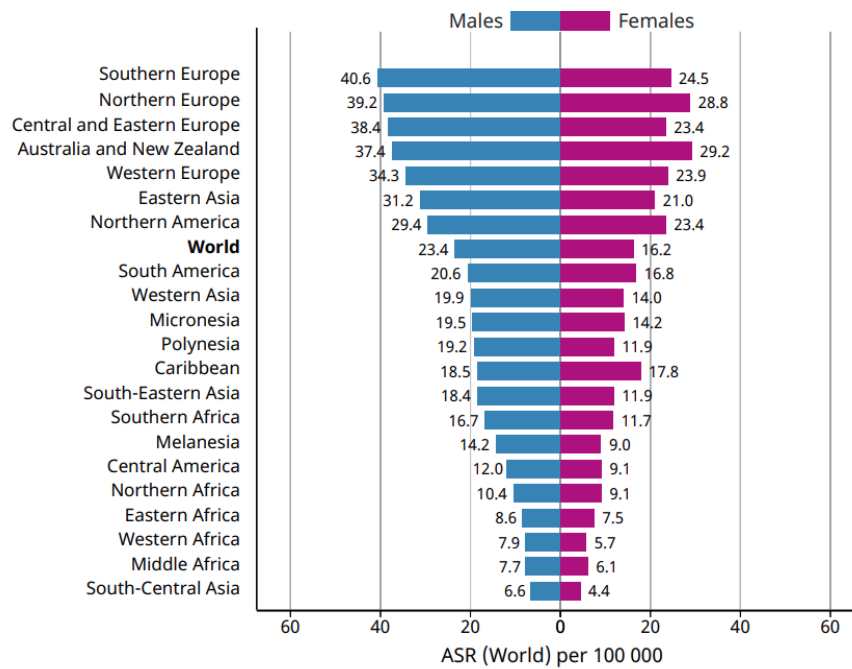
### 2.2. Données épidémiologiques

Selon les données de GLOBOCAN 2022, le CCR est le troisième cancer le plus incident au monde, avec 1 931 590 nouveau cas, ce qui représente 10% de tous les incidences par cancer (Figure 3). Le CCR est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Le taux d'incidence mondial normalisé selon l'âge pour 100 000 habitants du CCR chez les deux sexes est de 19,8. Chez les hommes de 23,4 et de 16,2 chez les femmes (Figure 4).



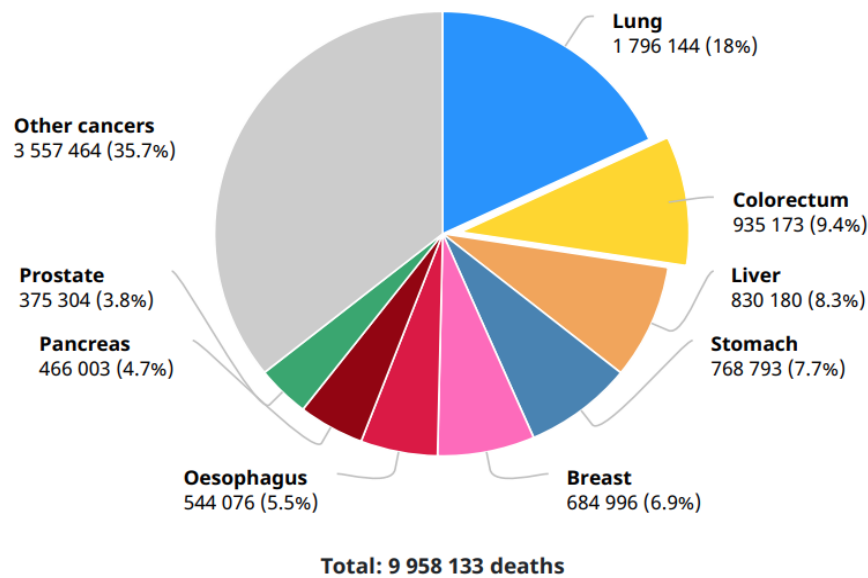
**Figure 3** : Nombre de nouveaux cas, pour les deux sexes, tous âges confondus (*GLOBOCAN 2022*).

# GÉNÉRALITÉS SUR LE CCR



**Figure 4 :** Taux d'incidence standardisés pour l'âge (monde), cancer colorectal, par sexe (GLOBOCAN 2022).

Le CCR est le deuxième cancer le plus mortel avec 935 173 décès prévus pour 2022, soit 9,4% de tous les décès par cancer. (Figure 5).

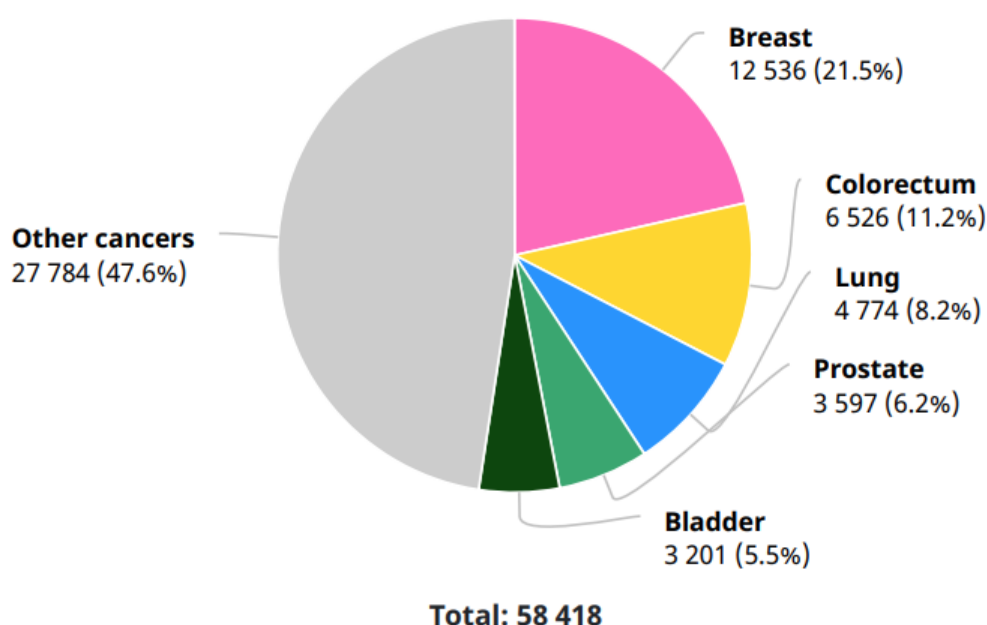


**Figure 5 :** Nombre de décès, pour les deux sexes, tous âges confondus (GLOBOCAN 2022).

En Algérie :

L'Algérie enregistre près de 6526 nouveaux cas du CCR (Figure 6). Dont 3597 chez les hommes et 3068 cas chez les femmes, selon les registres du cancer de GLOBOCAN 2022.

Cette affection est classée la deuxième sur l'ensemble des types de cancer répandus en Algérie, de manière générale, arrive en troisième position chez l'homme, et en 2ème position chez la femme après le cancer du sein (Figure 6).



**Figure 6** : Nombre de nouveaux cas, pour les deux sexes, tous âges confondus, Algérie (GLOBOCAN 2022).

## 3. Génétique du Cancer colorectal

### 3.1. Rappel

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit, métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques, suivant différentes voies de cancérogenèse. Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples de ce processus multi étape de cancérogenèse.

Les gènes touchés par ces anomalies, ou gènes cibles, sont nombreux : ce sont potentiellement tous les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la migration des cellules et tous les phénomènes de la cancérogenèse. Globalement, ils sont regroupés dans deux catégories : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur (*Pino. M et Chung. D, 2010*).

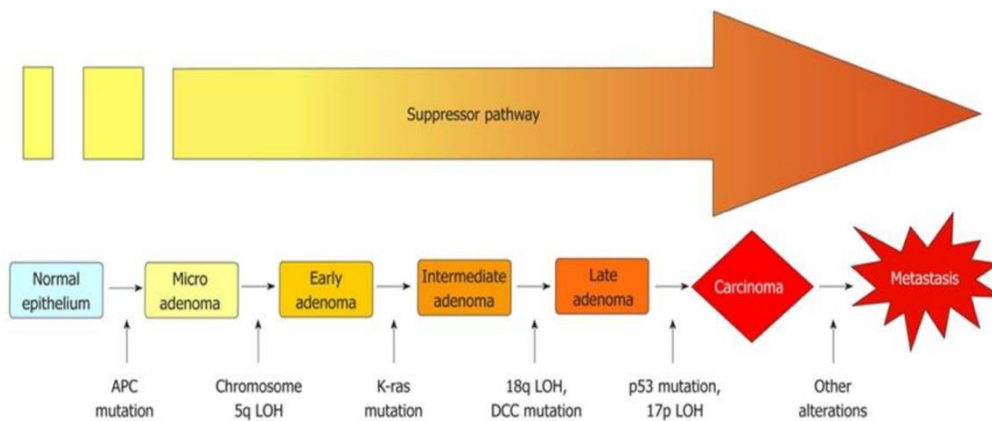
Les proto-oncogènes ont une action positive sur la prolifération cellulaire. Leurs versions mutées, appelées oncogènes, sont actives de façon excessive ou inappropriée. Il suffit de la modification d'une seule copie du gène pour activer un oncogène. Le plus impliqué dans le CCR est *KRAS2* (*Pino. M et Chung. D, 2010*).

Les gènes suppresseurs de tumeur au contraire ont une action négative sur la prolifération cellulaire. Les deux copies du gène doivent être modifiées pour qu'il perde sa fonction inhibitrice. Les gènes suppresseurs les plus impliqués dans le CCR sont *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), *TP53* (gène de la protéine p53) et *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer) (*Pino. M et Chung. D, 2010*).

### 3.2. Développement de cancer colorectal

Il est admis que dans la majorité des cas, les carcinomes naissent d'adénomes préexistants (*Fearon. E et Vogelstein. B, 1990*). Les cancers colorectaux surviennent dans l'extrême majorité des cas (96%) au niveau des glandes de la muqueuse intestinale ; ce sont des cancers glandulaires ou dits « adénocarcinomes » (*Guillemot. E, 2013*).

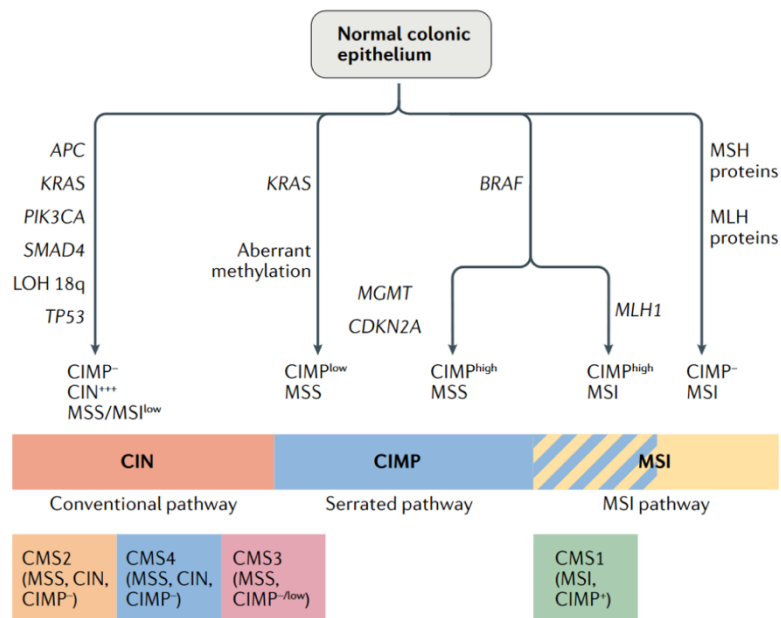
Fearon et Vogelstein ont proposé un modèle phénoménologique de la carcinogenèse colorectale qui met en corrélation des événements génétiques spécifiques avec l'évolution de la morphologie des tissus. Cette approche conceptuelle décrit un système qui passe linéairement de la muqueuse normale à un petit polype, puis à un gros polype et enfin à un cancer invasif, chaque étape étant déterminée par des altérations bien définies du génome (Figure 7) (*Gatenby. R et Vincent. T, 2003*). La CIN (instabilité chromosomique) résulte d'une série de changements génétiques qui impliquent l'activation de proto-oncogènes tels que K-ras, et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, tels que APC, tp53, dcc, smad2 et smad4, Les tumeurs CIN se caractérisent par une fréquence élevée de déséquilibre allélique (impliquant le plus souvent les bras chromosomiques 5q, 8p, 17p et 18q), des amplifications chromosomiques, et de translocations (*Pawlik. T, 2004*).



**Figure 7 :** Evènement génétique conduisant à un carcinome (*Laëtitia. M, 2014*).

### 3.3. Mécanismes de cancérogenèse

Les tumeurs colorectales, sont caractérisées par des instabilités génomiques (*Deschuyter. M, 2021*). L'acquisition de l'instabilité génomique est une caractéristique cruciale du développement tumoral et il existe au moins 3 voies distinctes dans la pathogenèse du cancer colorectal (Figure 8).



**Figure 8 :** Les trois principales voies moléculaires du cancer colorectal (*Schmitt and Greten, 2021*).



## - L'instabilité chromosomique (CIN)

L'instabilité chromosomique (CIN) est observée dans 65 à 70 % des cancers colorectaux sporadiques, le terme fait référence à un taux accéléré de gains ou de pertes de parties entières ou importantes de chromosomes qui entraîne une variabilité caryotypique d'une cellule à l'autre.

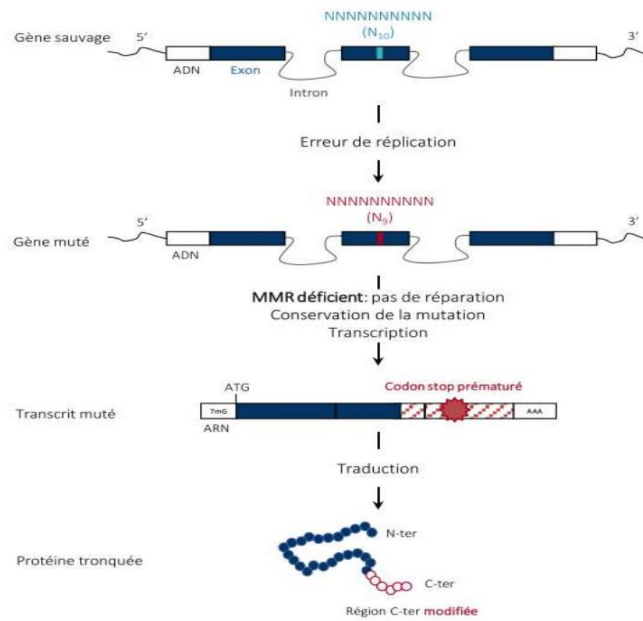
La conséquence de la CIN est un déséquilibre du nombre de chromosomes (aneuploïdie), des amplifications génomiques sous-chromosomiques et une fréquence élevée de perte d'hétérozygotie (LOH). Les pertes alléliques sont associées à des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs *TP53*, *APC*, *SMAD2* et *SMAD4*.

Les défis dans le domaine ont été les approches méthodologiques pour mesurer l'instabilité chromosomique et la standardisation des critères quantitatifs précis qui définissent une tumeur "CIN-positive". Les approches pour mesurer le CIN plus récemment, l'hybridation génomique comparative (CGH), Microarrays CGH nouvellement développés (array CGH) (*Pino. M et Chung. D, 2010*).

## - L'instabilité microsatellitaire (MSI)

L'instabilité des microsatellites (MSI) se caractérise par la variation anormale du nombre de séquences répétées dans l'ADN tumoral comparé à l'ADN du même patient provenant de tissu sain). Cette instabilité génétique résulte d'un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), est présente dans 12-15 % des CCR, elle conduit à l'accumulation de mutations dans des gènes contrôlant l'apoptose et le cycle cellulaire (*TGFBR2*, *BAX* ou *CASPASE5*) (*Lamoril. J et al, 2006*).

La mutation MSI cause un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré dans le transcrit muté. Ceci résulte en la synthèse d'une protéine tronquée dont le domaine C-terminal est modifié. Les répercussions fonctionnelles associées sont le plus fréquemment des pertes de fonction. 7mG : coiffe 7-méthylguanine ; AAA : queue poly-A ; N -ter : région N-terminale ; C -ter : région C terminale. Elles peuvent néanmoins être d'autres natures (mutant dominant négatif, gain de fonction, perversion de fonction (Figure 9) (*Ratovomanana. T, 2021*).



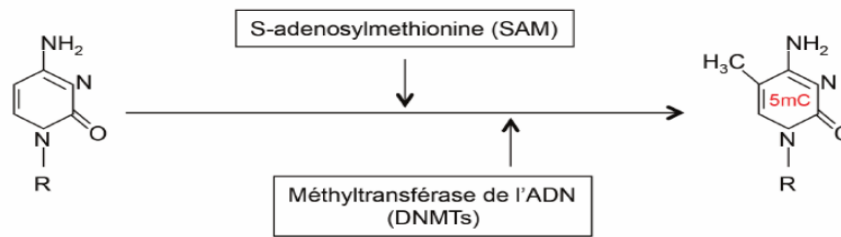
**Figure 9** : Mutation d'un microsatellite codant et oncogénèse MSI (Ratovomanana. T, 2021).

## - Hyperméthylation des îlots CpG

La méthylation de l'ADN (Figure 10) est une modification chimique covalente, ayant pour résultat l'addition d'un groupement méthyl (CH<sub>3</sub>) sur un résidu cytosine. Elle se produit essentiellement sur les cytosines associées aux dinucléotides CpG, souvent localisées au niveau des promoteurs et des premiers exons non codants. Cette réaction est assurée par les ADN méthyl-transférases ou DNMT. L'hyperméthylation des îlots CpG est considérée comme un événement majeur impliqué dans le processus de carcinogénèse (Abdelmaksoud. R et al, 2015).

## - Le gène DAP-Kinase (Death associated protein kinase) :

La DAP-Kinase est une protéine pro-apoptotique qui joue le rôle d'un médiateur positif de l'apoptose passant par les récepteurs de mort et induite par le TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\gamma$  et le récepteur Fas, Plus d'une centaine d'études ont rapporté une inactivation du gène codant la DAP-Kinase par hyperméthylation de son promoteur dans divers cancers, dont le CCR. L'hyperméthylation de DAP-Kinase est détectable chez les patients atteints de CCRs sporadiques dans 53 à 81,2% des cas (Abdelmaksoud. R et al, 2015).



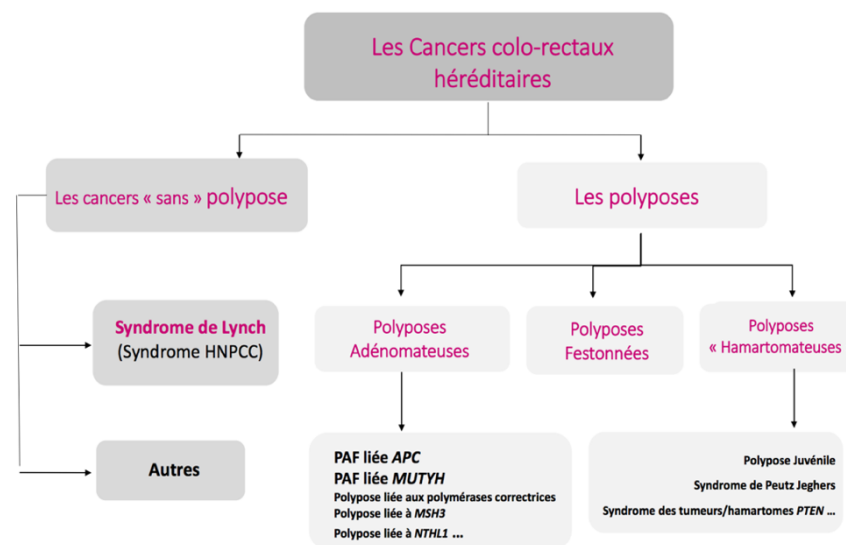
**Figure 10** : Méthylation de l'ADN (RFL 2015 – N°473)

### 3.4. Stades du CCR selon classification TNM

La classification à utiliser est celle proposée par l'AJCC et l'UICC. Elle est régulièrement mise à jour et la dernière édition (TNM 8ème édition) est applicable depuis 2017 (*Thesaurus National de Cancérologie Digestive*) (Annexe I, Tableau A).

### 3.5. Formes héréditaires du CCR

Environ 15 à 20 % des cancers colorectaux (CCR) se développent dans un contexte familial avec l'agrégation de plusieurs cancers dans une même famille, mais seulement 2 à 5% correspondent à des cancers héréditaires, c'est à-dire de transmission génétique, pour lesquels le gène responsable est clairement identifié (Figure 11) (*Bibeau. F et al, 2020*)



**Figure 11** : Schéma récapitulatif des différentes formes héréditaires du CCR (*Bibeau. F et al, 2020*)

## 4. Aspect clinique des cancers colorectaux

### 4.1. Facteurs de risque

Les cancers colorectaux sont favorisés par la coexistence de plusieurs facteurs de risque chez une même personne. Si certains d'entre eux comme l'âge, l'hérédité et la génétique ne sont pas modifiables, les plus importants sont liés à notre mode de vie (*Fondation pour la recherche de cancer, 2023*).

- Âge : la quasi-totalité des cancers colorectaux sont observés chez des personnes de plus de 50 ans (*Vidal.fr 2023*).
- Prédisposition familiale : le risque de cancer colorectal est multiplié par deux à trois si un parent du premier degré (parents, frères et sœurs, enfants) a eu un cancer colorectal. Ce risque augmente si le parent avait moins de 60 ans au moment du diagnostic, ou si deux parents du premier degré ont souffert de ce cancer (*Vidal.fr 2023*).
- Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : les patients atteints de MICI comme la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn ont un risque accru de développer un CCR après plus de 10ans d'évolution de la maladie (*Boulagnon. R, 2017*).
- Diabète de type 2 et l'obésité (qui sont des maladies liées à un apport calorique élevé et à une absence d'exercice physique régulier) (*Vidal.fr 2023*).
- Manque d'exposition régulière au soleil (probablement par insuffisance du taux de vitamine D dans le sang) (*Vidal.fr 2023*).
- Les antécédents familiaux de CCR : en dehors de CCR héréditaires, le risque de développer un CCR double en cas d'antécédent familial de CCR avant 60ans chez un apparenté au premier degré (*Boulagnon. R, 2017*).
- Tabagisme (*Vidal.fr 2023*).
- Excès de consommation de boissons alcoolisées (*Vidal.fr 2023*).
- Alimentation riche en charcuteries, en grillades au barbecue et en aliments fumés (qui contiennent des substances favorisant l'apparition de cancers digestifs) (*Vidal.fr 2023*).
- Alimentation pauvre en fibres alimentaires (présentes dans les fruits, les légumes, les céréales complètes) (*Vidal.fr 2023*).

- Les antécédents familiaux de CCR : en dehors de CCR héréditaires, le risque de développer un CCR double en cas d'antécédent familial de CCR avant 60ans chez un apparenté au premier degré (*Boulagnon. R, 2017*).

## 4. 2. Signes cliniques (Symptômes)

Les cancers colorectaux se développent souvent en silence, sans provoquer de symptôme particulier. Ils peuvent rester longtemps imperceptibles. Néanmoins, certains signes peuvent être révélateurs d'un cancer (*Bouygues. A, 2017*) :

- Les troubles persistants ou soudains du transit intestinal : constipation soudaine ou qui s'aggrave, diarrhée qui se prolonge, augmentation du volume abdominal, selles plus étroites que d'habitude, des vomissements.
- Des saignements et douleurs, crampes.
- Les symptômes plus rares : glaires émises par l'anus, anémie.

## 4.3. Dépistage

En fonction des résultats des examens complémentaires, le médecin peut déterminer le stade d'évolution du cancer colorectal (ce qui conditionne son pronostic et son traitement). Pour cela, il utilise une classification dite « TNM » qui prend en compte les aspects de la tumeur du côlon ou du rectum, la présence éventuelle de cellules cancéreuses dans les ganglions, et l'existence éventuelle de métastases. En fonction du résultat de cette classification, le cancer colorectal est dit « de stade évolutif 0, I, II, III ou IV », de gravité croissante (*Vidal.fr 2023*). Plus ce cancer est détecté tôt, moins les traitements sont lourds et mutilants, meilleure est la qualité de vie, et plus les chances de guérison sont importantes (95 % des cas) (*Agence Régionale de Santé Grand Est*). Ainsi, tous les 2 ans, les personnes âgées de 50 à 74 ans sont invitées à réaliser un test de dépistage. En cas de résultat positif, une coloscopie leur est prescrite afin de détecter la présence éventuelle de lésions précancéreuses ou de cancer (*Agence Régionale de Santé Grand Est*). Les personnes issues de familles où l'on a identifié une prédisposition génétique au cancer colorectal peuvent se voir proposer des coloscopies de dépistage régulières dès l'âge de 40 ans (*Vidal.fr 2023*).

## Test de Hémocult

Jusqu'au début de l'année 2015, un test de dépistage appelé **Hémocult** était proposé gratuitement. Il repose sur la détection de traces de sang dans les selles (un signe de cancer colorectal, mais également d'autres maladies). Lorsque ce test est positif, une coloscopie (un examen de la paroi du côlon à l'aide d'une sonde souple) est systématiquement effectuée afin d'identifier l'origine des saignements (*Vidal.fr 2023*).

## Test immunologique.

Un nouveau test plus pratique et plus fiable est disponible depuis le 6 mai 2015 pour le dépistage du cancer colorectal. Il s'agit d'un **test immunologique**. Ce test est **plus sensible** que l'ancien test. Il détecte la présence anormale de sang dans les selles. Il réagit spécifiquement à la présence d'hémoglobine humaine, alors que l'ancien test Hémocult pouvait être faussé par la présence d'hémoglobine animale liée à la consommation de viande (*Vidal.fr 2023*).

## Le kit de dépistage

Le dépistage du cancer colorectal permet de vérifier qu'il n'y a pas de traces de sang dans les selles, même minimales et ainsi détecter chez les personnes de 50 à 74 ans, sans symptôme et en l'absence de risque élevé, des lésions précancéreuses ou un cancer au stade initial. Ce kit permet d'effectuer un prélèvement rapide, indolore et à domicile, qui doit ensuite être envoyé directement au laboratoire d'analyses. Si le test s'avère positif (4,5% des cas), une coloscopie sera alors prescrite (*Agence Régionale de Santé Grand Est*).

## 4.4. Diagnostic

La coloscopie, effectuée par un gastroentérologue sous anesthésie, constitue l'examen de référence pour visualiser l'intérieur du côlon et du rectum. Cet examen permet de détecter et retirer d'éventuels polypes avant qu'ils n'évoluent en cancer ou de détecter un cancer colorectal à un stade précoce.

Le risque de complications liées à la coloscopie existe mais il est rare. Outre les risques liés à toute anesthésie, celui de complications est de l'ordre de 1 à 4,5 pour 1 000 coloscopies réalisées, avec un risque plus important à partir de 70 ans. Le risque de décès est estimé entre 1 pour 18 000 coloscopies et 1 pour 10 000 coloscopies. Il est accru après 75 ans (*Institut Nationale du Cancer*).

## 4.5. Traitement

Le traitement du cancer colorectal repose essentiellement sur la chirurgie, la chimiothérapie et, dans le cas du rectum, la radiothérapie. La chirurgie permet d'enlever la tumeur et, parfois, un fragment d'intestin, des ganglions voisins ou des métastases. La chimiothérapie est administrée avant ou après la chirurgie. Dans certains cas, elle n'est pas nécessaire. La radiothérapie, également appelée rayons, est souvent accompagnée d'une chimiothérapie (*Vidal.fr 2023*).

# CHAPITRE II



## I. Syndrome de lynch (SL)

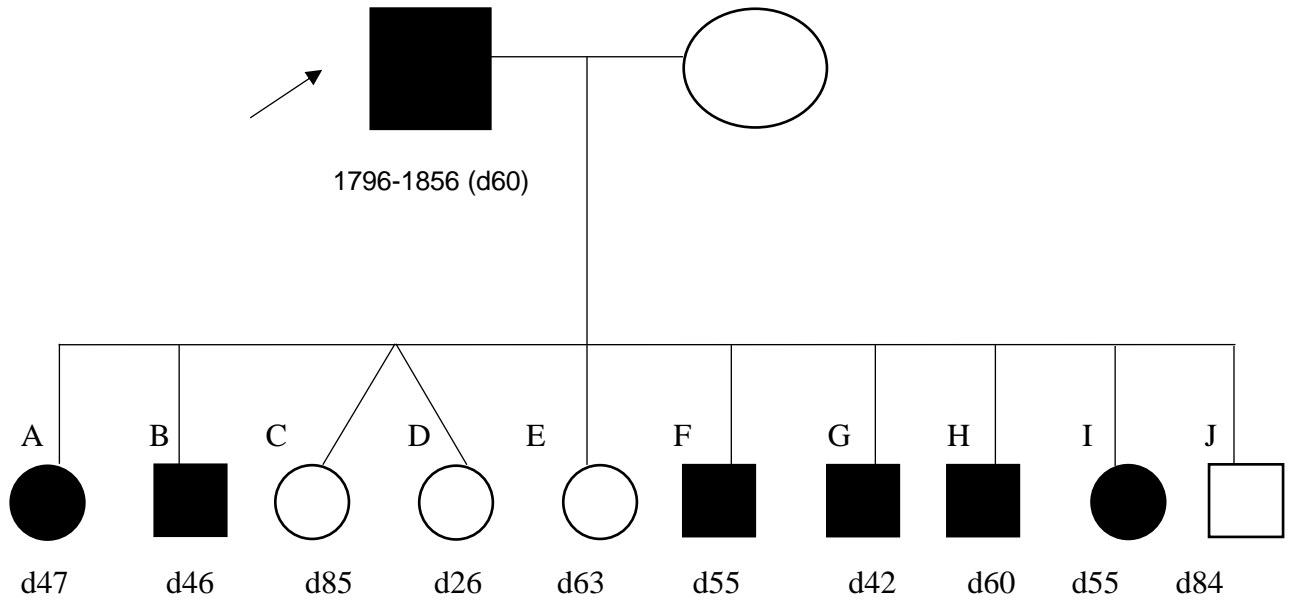
Le syndrome de Lynch (HNPCC) (Hereditary non polyposis colon cancer) est l'un des syndromes de cancer génétique les plus courants, survenant à un taux de 1 pour 250 à 1000 dans la population générale (Tanakaya. K, 2018), représente 1 à 3 % des carcinomes colorectaux non sélectionnés et environ 15 % de ceux présentant une instabilité microsatellite et/ou une protéine MMR (DNA mismatch repair) absente (Peltomäki. P, 2016). Cette maladie autosomique dominante est causée par une variante germinale de l'un des quatre gènes de réparation des mésappariements, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* ou *EPCAM* gène (Tanakaya. K, 2018).

### 1. Historique

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) remonte à la description de Warthin de la famille G (Figure 12), qu'il a commencé à étudier en 1895. Les observations de Warthin n'ont été pleinement appréciées qu'en 1966 (Lynch. H, 1993).

En 1913, Dr Warthin nota une association de cancers colorectaux (non polyposiques), gastriques et endométriaux au sein d'une même famille. Il évoqua alors la possibilité d'une hérédité sous-jacente (Coffin. E, 2019). Warthin actualisa, en 1925 et 1931, la généalogie de la famille G, dont le premier ancêtre connu était né en 1796 en Allemagne. (Matuchansky. C, 2008).

Warthin a écrit une « étude plus approfondie » de la famille du cancer « G » en 1925. À ce moment-là, il avait conclu que la susceptibilité familiale au cancer était particulièrement vraie pour le carcinome du tractus gastro-intestinal et de l'utérus. Il a reconnu l'âge précoce d'apparition des cancers et a suggéré que les tumeurs pourraient se produire "à un âge plus précoce dans les générations successives" un phénomène qu'est appelé maintenant anticipation, mais qui n'a pas été étayé par d'autres études sur le syndrome de Lynch (Boland. C et Lynch. H, 2013).



○ Ou □ = Mâle ou Femelle non affecté

● Ou ■ = Mâle ou Femelle avec un carcinome histologiquement vérifié

↗ = Proposant

∧ = Jumeaux

L'âge de décès est désigné par un chiffre précédé de la lettre « d ».

**Figure 12 :** Géniteur de la famille « G » et ses 10 descendants dont 6 ont un carcinome histologiquement vérifié (Henry T. Lynch et Anne J. Krush 1895-1970)

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/>

Henry T. Lynch, MD a noté ces grappes familiales de cancer, et a signalé plusieurs familles en détail en 1966-1967, Il a mené une enquête génétique médicale détaillée sur la famille G, et a trouvé une prédominance des cancers du côlon, de l'utérus et de l'estomac dans la famille de l'emblématique "Cancer Family", Il a reconnu la nature autosomique dominante de l'hérédité (*Boland. C et Lynch. H, 2013*).

En 1966, Lynch et al, ont rapporté deux grandes familles du Midwest (familles N et M), dont elles sont similaires à la famille G de Warthin. L'étude des familles G, N et M, et des centaines de familles similaires a aidé à définir les caractéristiques cardinales de LS comme décrit dans (*Lynch. H et al, 2009*).

En 1985, Lynch a utilisé pour la première fois le terme « cancer colorectal héréditaire sans polypose » ou HNPCC pour cette maladie (*Boland. C et Lynch. H, 2013*).

### **2. Variétés cliniques**

Dans sa description initiale, Lynch avait proposé l'existence de deux syndromes génétiques. Le premier (appelé par la suite syndrome de Lynch I) ne prédisposerait qu'au cancer colorectal, alors que le deuxième (appelé syndrome de Lynch II) prédisposerait également à d'autres types de tumeurs, en particulier au cancer de l'endomètre (*Lynch et al., 1985*). Il existe deux spectres associés au syndrome de Lynch (Annexe II, Tableau A) (*Menahem. B et al, 2019*).

Il existe deux formes phénotypiques variantes du syndrome de Lynch : le syndrome de Muir Torre, dont le spectre est élargi aux tumeurs cutanées sébacées et aux kérato-acanthomes, et le syndrome de Turcot, dont le spectre inclut le cancer du côlon et des tumeurs du système nerveux central (glioblastome, médulloblastome, épendyome) (*Hamilton. S et al, 1995*) (*Ponti. G et al, 2016*).

Un autre syndrome, appelé CMMRD (Constitutional MisMatch Repair Deficiency) correspond à une mutation biallélique constitutionnelle d'un des gènes MMR ; ce syndrome génétique rare est caractérisé par des tumeurs notamment cérébrales, sarcomateuses et hématologiques développées à l'âge pédiatrique (*Lavoine. N et al, 2016*).

### 3. Critères d'Amsterdam et Bethesda

En 1990, il a été établi par (ICG-HNPCC) (The International Collaborative Group) un ensemble de critères de sélection pour les familles atteintes d'un HNPCC, afin de fournir une base d'uniformité dans les études collaboratives « Critères d'Amsterdam I » (Tableau B, annexe II) (Vansen. H, et al, 1999).

En 1998, de nouveaux critères de sélection pour les études collaboratives ont été proposés, incluant les cancers extra coliques associés au HNPCC « Critères d'Amsterdam II » (Tableau A, annexe II) (Vansen. H, et al, 1999).

En 1997 des lignes, appelées lignes directrices de Bethesda (Rodriguez. M et al, 1997) (Tableau C, Annexe II) ont été créés. Ces critères sont plus sensibles pour identifier les familles présentant des mutations pathogènes, avec une sensibilité de 94 % (Syngal. S et al, 2000). Ils sont réunis chez 25% de patients porteurs d'un cancer colorectal. Cette augmentation de sensibilité se fait au prix d'une perte de spécificité puisque seulement 20 % des familles répondant à ces critères ont une mutation délétère causale du syndrome HNPCC (Saurin. J-CH, 2006).

## 4. Description moléculaire

### 4.1. Système MMR

La réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) est assurée par un système de réparation appelé système MMR hautement conservé contribuant grandement à maintenir la stabilité du génome grâce à la correction des paires de bases incompatibles (Fukui. K, 2010).

Les protéines composant le système MMR sont des acteurs omniprésents dans un large éventail de fonctions cellulaires importantes (Hsieh. P et Yamane. K, 2008).

### 4.2. Mécanismes de réparation du système MMR chez les procaryotes

Le système MMR est composé de plusieurs protéines qui travaillent ensemble pour détecter et réparer erreurs lors de la réplication de l'ADN. Les deux familles de protéines impliquées sont les *MutS*, signalant le site de mésappariement, et *MutL*, nécessaire pour terminer le processus de réparation (Crane. A, 2012).

La réparation d'un mésappariement se fait en trois étapes : la reconnaissance du mésappariement, la discrimination de brin permettant de distinguer le brin néosynthétisé du brin parental, la réparation par excision d'un long fragment d'ADN et la resynthèse et ligation (Modrich. P et Lahue. R, 1996) (Jiricny. J, 1998).

Il a été montré in vitro que *MutS* reconnaît sept des huit mésappariements avec une affinité variable (C/C étant le mésappariement non reconnu) (Su. S et Modrich. P, 1986) (Su. S et Lahu. R, 1988) et les ID (Insertion/Délétion) de moins de quatre nucléotides (Parker. B et Marinus. M, 1992). La présence d'ATP provoque le départ de *MutS* du mésappariement (Allen. D et al, 1997). L'homodimère *MutL* se fixe sur *MutS* dans une réaction qui dépend de l'hydrolyse de l'ATP (Galio. L et al, 1999) (Joshi. A et Rao. B, 2002) (Junop. M et al, 2003).

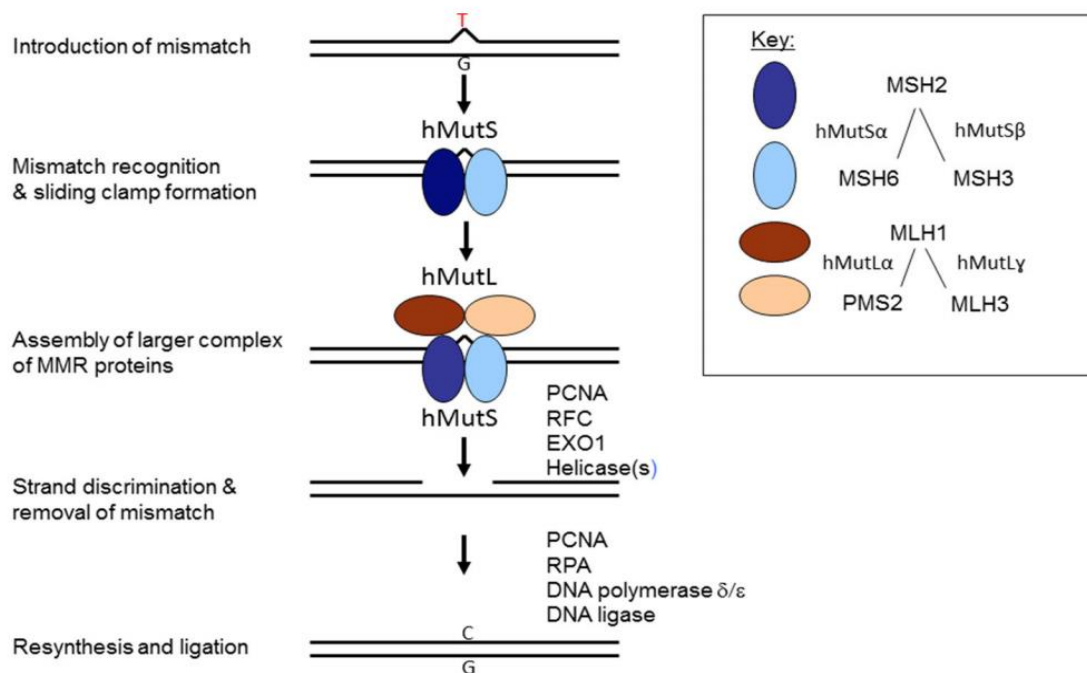
Ce complexe va alors rechercher un site (GATC) hémiméthylé occupé par l'endonucléase *MutH* le plus proche en 5' ou en 3' du mésappariement (Lahue, R et al. 1987) (Au. K et al, 1992). L'interaction entre *MutL* et *MutH* via *MutS* va activer de façon ATP-dépendante l'endonucléase qui va cliver le brin néosynthétisé au niveau du site d(GATC) en 5' de l'adénine non méthylée (Ban. C et Yang. W, 1998) (Spampinato. C et Modrich. P, 2000).

Pendant la phase d'excision, en présence de l'ADN hélicase II et des protéines Ssb (Single-strand binding protein), un long fragment d'ADN néosynthétisé (1,5 et 2 kB) (Su. S et al. 1989) est dégradé par un ensemble d'exonucléases 5'→3' et 3'→5' (en fonction de l'emplacement de la coupure par rapport au mésappariement) puis resynthétisé par l'ADN polymérase III holoenzyme qui interagit avec *MutS* (Lopez. F et O'Donnell. M, 2001). Enfin l'ADN ligase intervient pour assurer la continuité du brin d'ADN (Modrich. P et Lahue. R, 1996) (Jiricny. J, 1998) (Hsieh. P, 2001) (Marti. T et al, 2003).

### 4.3. Mécanismes de réparation du système MMR chez les eucaryotes

Les homologues eucaryotes de *MutS* et de *MutL* sont hétérodimériques alors que *MutS* et *MutL* sont des homodimères. Deux homologues de *MutS* ont un rôle essentiel dans la réparation post-réplivative (*MutS $\alpha$*  formée par les protéines *MSH2* et *MSH6* et *MutS $\beta$*  comprenant *MSH2* et *MSH3*), alors que, l'hétérodimère *MSH4/MSH5* fonctionne spécifiquement pendant la méiose. Aucun homologue de *MutH* n'a été découvert chez les eucaryotes et le mécanisme de la discrimination de brin n'est pas compris (*Modrich. P et Lahue. R, 1996*) (*Jiricny. J, 1998*) (*Marti. T et al, 2003*).

Fonctionnant comme des hétérodimères, *MSH2* est un partenaire obligatoire s'associant souvent avec *MSH6* ou *MSH3*. Dans la famille *MutL*, *MLH1* est la protéine obligatoire qui peut s'apparier avec *PMS2*, *PMS1* ou *MSH3* (*Boland et al, 2008*). En résumé, *MSH6* ne peut s'apparier qu'avec *MSH2* et *PMS2* ne peut s'apparier qu'avec *MLH1* (*Figure 2*) (*Crane. A, 2012*).



**Figure 13** : Représentation schématique du système MMR (*Peltomäki. P, 2016*)

Les 4 grandes étapes schématiques du système MMR (Cohen. R, 2016) :

- reconnaissance du mésappariement de bases ou de la boucle d'insertion-délétion par *hMutS* (*hMSH2/hMSH6* ou *hMSH2/hMSH3*).
- fixation de *hMutS* à la lésion de l'ADN, induisant une modification conformationnelle qui initie le recrutement de *hMutL* (*hMLH1/hPMS2*).
- recrutement par *hMutL* de multiples partenaires protéiques et notamment des exonucléases pour couper la zone d'erreur sur le brin d'ADN lésé.
- comblement du vide au niveau du brin lésé par une ADN polymérase et raccordement du brin par des ADN ligases.

## 4.4. Gènes MMR

Quatre gènes ont ainsi été identifiés comme gènes majeurs de prédisposition au syndrome de Lynch et sont appelés gènes MMR (Laëtitia, 2021) (Tableau A, Annexe III).

- Gène *MLH1*

Le gène *MLH1* (MIM : 120436), localisé en position p22.2 sur le chromosome 3, est constitué de 24 exons sur une longueur de 57 381 nt, (Figure 14). Il code pour une protéine comprend 756 acides aminés (NCBI, 2023).

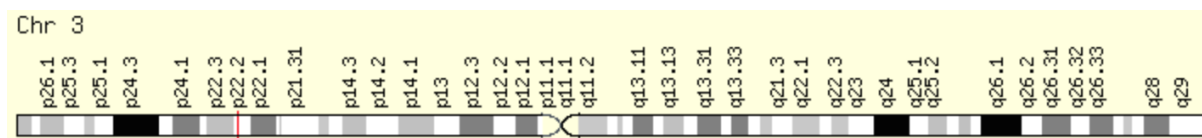


Figure 14 : Localisation du gène *MLH1* sur chromosome 3  
(<https://www.genelibs.com/gb/>)

## Protéine

La protéine codée par ce gène peut s'hétérodimériser avec l'endonucléase de réparation des mésappariements *PMS2* pour former *MutL* alpha, une partie du système de réparation des mésappariements de l'ADN. La protéine codée est également impliquée dans la signalisation des dommages à l'ADN et peut s'hétérodimériser avec la protéine de réparation des mésappariements de l'ADN *MLH3* pour former *MutL* gamma, qui est impliquée dans la méiose (NCBI, 2023).

## Mutation

Plus de 200 différentes mutations ont été décrites, avec 965 de délétions et 5062 variante, dont 757 décalage de cadre, 487 insertion, 280 duplication, 1852 faux-sens, 256 non-sens, et d'après la classification des variants MMR selon les critères de (*InSIGHT, 2014*) on distingue : non pathogène (172), probablement non pathogène (1081), incertain (1866), probablement pathogène (378), pathogène (1406) (*ClinVar, NCBI*) (Consulté le 23/05/2023).

L'hétérozygotie pour un variant pathogène *MLH1* est associée au risque le plus élevé de CCR. *MLH1* peut également être réduit au silence par épimutation constitutionnelle (méthylation du promoteur *MLH1*). Dans ce cas, les preuves disponibles suggèrent que les épimutations constitutionnelles de *MLH1* provoquent un phénotype sévère du syndrome de Lynch, y compris un jeune âge d'apparition du cancer et un risque élevé de tumeurs primaires multiples (*Pinto et al, 2018*).

### - Gène *MSH2*

Le gène *MSH2* (MIM : 609309), localisé en deux position p21 et p16 sur le chromosome 2, est constitué de 46 exons sur une longueur de 306 727 nt, (Figure 15). Il code pour une protéine comprend 934 acides aminés (*NCBI, 2023*).

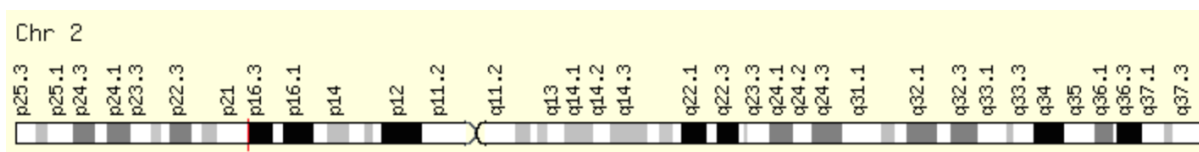


Figure 15 : Localisation du gène *MSH2* sur chromosome 2  
(<https://www.genelibs.com/gb/>)

## Protéine :

La protéine codée par ce gène peut s'hétérodimériser avec *MSH6* ou *MSH3*. Peut être divisée en cinq domaines analogues à la structure *MutS* d'*E. coli* (*Crane. A, 2012*).

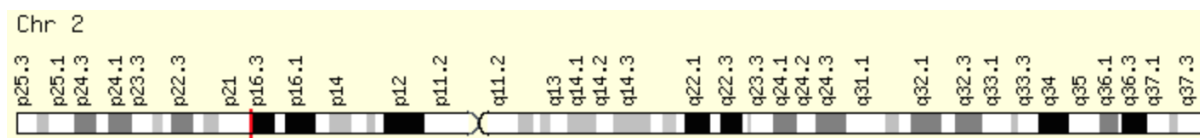


## Mutation :

Plus de 170 différentes mutations ont été décrites, avec 1230 de délétions et 6742 variants, dont 966 décalage de cadre, 578 insertion, 418 duplication, 2684 faux-sens, 366 non-sens (*InSIGHT, 2014*). L'hétérozygotie pour un variant pathogène *MSH2* est associée au plus grand risque de cancers extracoliques (*Everett et al, 2014*) (*Lamba et al, 2015*) (*Jessup et al, 2016*).

### - Gène *MSH6*

Le gène *MSH6* (MIM : 600678), localisé en position p16 sur le chromosome 2, est constitué de 19 exons sur une longueur de 26 957 nt (Figure 16). Il code pour une protéine comprend 1360 acides aminés (*NCBI, 2023*).



**Figure 16** : Localisation du gène *MSH6* sur chromosome 2  
(<https://www.genelibs.com/gb/>)

## Protéine

La protéine code par *MSH6* forme un hétéro dimère avec la protéine *MSH2* dans le système MMR dont les fonctions sont la reconnaissance des mésappariements selon le modèle de « pince coulissante » (*Grandval. P, 2014*).

### - Gène *PMS2*

Le gène *PMS2* (MIM : 600259), localisé en position p22 sur le chromosome 7, est constitué de 18 exons sur une longueur de 38,182 nt, (Figure 17). Il code pour une protéine comprend 862 acides aminés (*NCBI, 2023*).



**Figure 17** : Localisation du gène *PMS2* sur chromosome 7  
(<https://www.genelibs.com/gb/>)

## Protéine

La protéine codée par ce gène est un élément clé du système de réparation des mésappariements lors de la réplication de l'ADN et de la recombinaison homologe. Cette protéine forme des hétérodimères avec le produit génique du gène *mutL* homologue 1 (*MLH1*) pour former l'hétérodimère *MutL*-alpha (NCBI, 29 Mars 2023).

On estime que les variants pathogènes germinaux dans *MSH6* et *PMS2* ont une pénétrance de la maladie plus faible et un âge plus avancé au moment du diagnostic de CCR (Goodenberger et al, 2016) (Haraldsdottir et al, 2017).

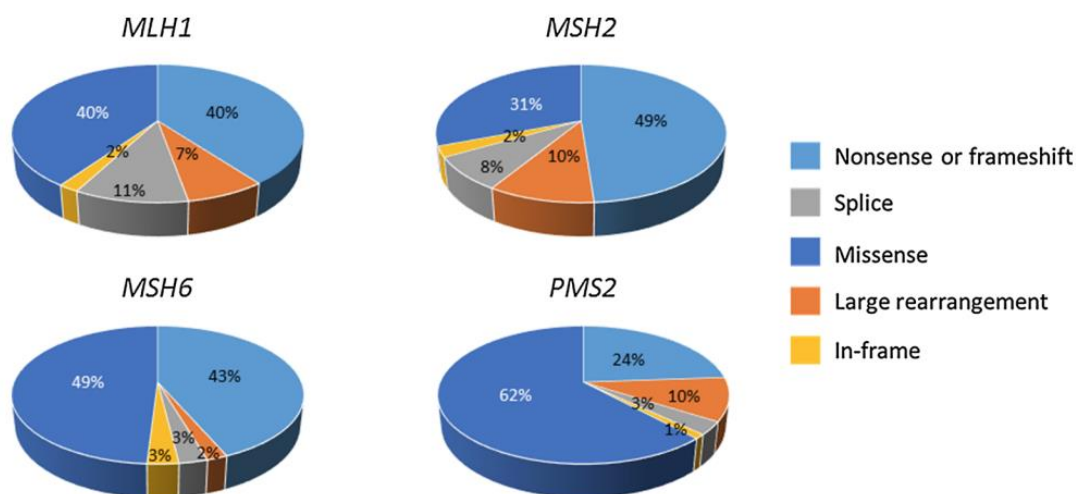
## 4.5. Mutations germinales dans les gènes MMR

Le syndrome de lynch (SL) est caractérisé par une mutation monoallélique constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation de l'ADN MMR, (*MisMatch repair*) soit *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* ou du gène *EPCAM* (situé en amont du promoteur du gène *MSH2* et qui conduit à l'inactivation épigénétique du gène *MSH2*). Une inactivation somatique de l'autre copie du gène (par mutation, perte d'hétérozygotie ...) aboutit alors à l'inactivation du gène MMR, et à la perte de fonction de la protéine correspondante. L'inactivation du système de réparation entraîne une accumulation de mutations de différents gènes, à l'origine du développement de cancer et se caractérise par le phénotype tumoral MSI (instabilité des microsatellites) (Carethers. J et Stoffel. E, 2015).

Dans les gènes MMR, 3000 mutations germinales ont été associées au syndrome de Lynch dont *MLH1* (40%), *MSH2* (34%), *MSH6* (18%) et *PMS2* (8%) (Peltomäki. P, 2016). La plupart des mutations sur les gènes *MLH1*, *MSH2* et *MSH6* sont tronquantes (principalement des mutations non-sens ou de décalage de cadre) (Peltomäki. P, 2016).

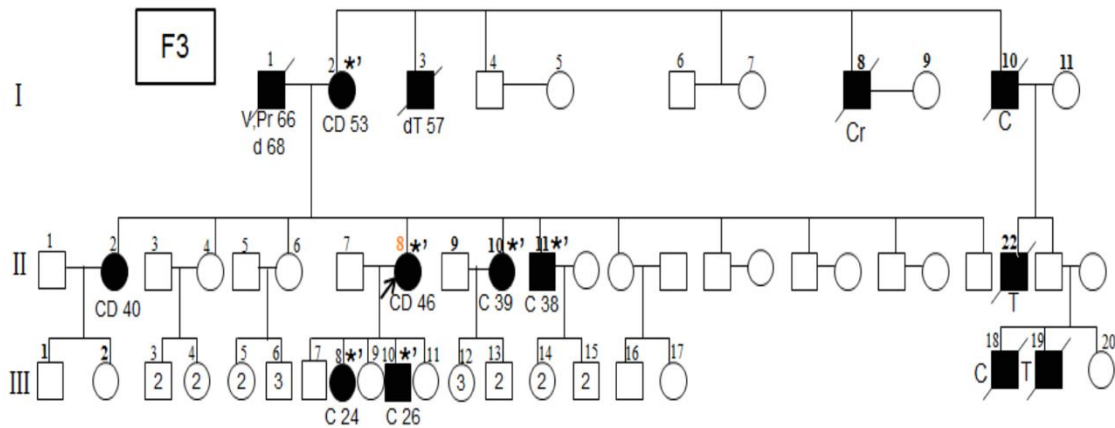
Des analyses de Syndrome de Lynch sur plusieurs cohortes de différentes origines géographiques ont montré que dans 15% des cas, il a été noté la présence de grands réarrangements génomiques, affectent les gènes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* et *PMS2* (Klift *et al*, 2005). Ces grands réarrangements, sont essentiellement de type délétionnel. Le gène *MSH2*, en raison de sa richesse particulière en séquences *Alu*, est plus sensible aux recombinaisons intragéniques inégales favorisant les délétions (Li *et al*, 2006).

En outre, la fréquence des changements faux-sens conduisant aux substitutions d'acides aminés est significative (30-60%) pour les quatre gènes (Figure 18), La classification InSiGHT est basée sur les caractéristiques du variant et de la famille d'une part et les résultats des différents tests fonctionnels d'autre part (Thompson *et al*, 2014).



**Figure 18** : Répartition des types de variantes germinales sur chaque gène MMR (Peltomäki. P, 2016).

**Exemple de mutation chez une famille Algérienne (Ziada. H, 2017)**



**Figure 19** : Pedigree d'une famille porteuse d'une mutation située sur le gène MSH2

C'est une famille qui reprend au critère d'Amsterdam, le cas index il est muté dans les mutations c.942+3A>T et c.2210 +11\_2210 + 22del12 situés sur le gène MSH2. on a été examiné plusieurs membres de famille et on a trouvé chez eux la mutation familiale. Le mode de transmission il se trouve selon un mode autosomique dominant avec un pénétrance incomplète.

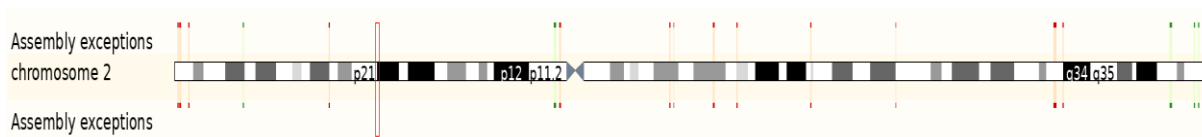
#### 4.6 Inactivation épigénétique du système MMR

##### 4.6.1. Implication du gène *EpCAM*

Dans leurs études, Kempers et ses collègues (2011) ont établi différents risques de cancer associés aux délétions *EpCAM*, selon qu'une délétion affecte uniquement le gène *EpCAM* ou à la fois l'*EpCAM* et son gène voisin *MSH2* (*EPCAM-MSH2*). Ces risques ont ensuite été comparés à ceux des porteurs du syndrome de Lynch d'une mutation des gènes MMR (*Perez, C et al. 2011*).

##### Gène *EpCAM* (Epithelial cell adhesion molecule)

Le gène *EpCAM* (MIM : 185535), localisé en position 2p21 sur le chromosome 2, est constitué de 9 exons sur une longueur de 17,710 nt, (Figure 20) (*NCBI, 2023*).



**Figure 20** : Localisation du gène *EpCAM* sur chromosome 2  
(<https://www.genelibs.com/gb/>)

### Analyse de la délétion de la lignée germinale de l'*EpCAM*

Les délétions de l'*EpCAM* provoquent l'inhibition du gène *MSH2* par un mécanisme connu sous le nom d'hyperméthylation du promoteur. Des groupes méthyles supplémentaires attachés au promoteur de *MSH2* réduisent l'expression du gène *MSH2*, ce qui signifie que moins de protéines sont produites dans les cellules épithéliales. Sachant que la défaillance de la protéine *MSH2* donne un risque accru de cancer. L'absence d'immunomarquage de l'*EpCAM* dans les CCR *MSH2* négatifs indique des altérations du gène de l'*EpCAM* (Musulen, E et al. 2013). L'hyperméthylation de la lignée germinale de *MSH2* pourrait être causée par l'effet positionnel de grandes délétions qui affectent le dernier exon du gène *EPCAM* situé 17 kb en amont de *MSH2* (Guarinos. C, 2010).

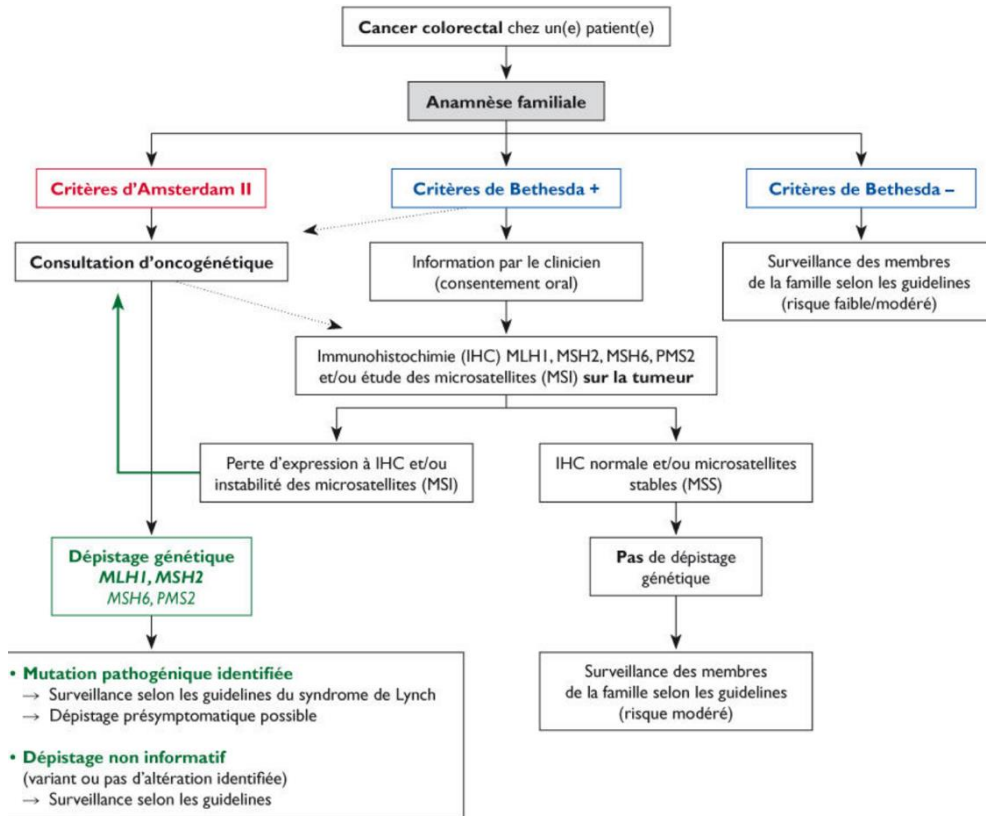
#### 4.6.2. Hyperméthylation du promoteur *MLH1*

L'hyperméthylation somatique de *MLH1* est une méthode de présélection précise et rentable pour sélectionner les patients candidats à l'analyse de la lignée germinale de *MLH1* en cas de suspicion de (SL) et d'absence d'expression de la protéine *MLH1* (Gausachs, M et al. 2012).

### 5. Stratégies de diagnostic de (Syndrome de Lynch)

La mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et/ou de la perte de l'expression d'une protéine du système MMR au niveau tumoral est un élément important dans la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch (Bouvet, D. 2018). Alors que les personnes atteintes du LS sont prédisposées à développer une variété de cancers, étant donné que la surveillance et la chirurgie préventive peuvent réduire l'incidence de ces cancers et la mortalité associée. Par conséquent, il est important d'identifier ces personnes afin que des mesures préventives puissent être prises.

Cette section se concentrera sur les critères disponibles pour identifier les personnes susceptibles d'avoir le LS et les techniques utilisées pour confirmer le diagnostic (Bouvet, D. 2018).



**Figure 21** : Stratégie diagnostique du syndrome de Lynch (Genevay, M et al. 2011).

### 1. Recherche d'instabilité des microsatellites

L'instabilité des microsatellites (MSI) se caractérise par la variation anormale du nombre de séquences répétées dans l'ADN tumoral comparé à l'ADN du même patient provenant de tissu sain. L'instabilité des microsatellites a d'abord été décrite dans un cancer héréditaire du côlon, le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC où elle est présente dans 95 % des cas (Lamoril, J et al. 2006). Le génotypage est réalisé après amplification par PCR de cinq marqueurs microsatellites (trois marqueurs répétés dinucléotide, D2S123, D5S346, D17S250 et deux marqueurs répétés mononucléotides BAT25 et BAT26). Au moins 3 des 5 marqueurs microsatellites testés doivent être instables pour retenir le phénotype MSI (Lamoril, J et al. 2006).

La détermination du phénotype MSI par analyse moléculaire des séquences microsatellites par PCR est une méthode fiable mais ne permet cependant pas de préciser le gène en cause. Seul un séquençage de l'ADN permet de démontrer l'existence de mutations dans les gènes codant pour les enzymes de réparation de l'ADN, de les identifier et de prouver leur caractère monoclonal. De plus, cette méthode est très longue et surtout très coûteuse (*Bouzourene, H et Monnerat, C. 2005*).

### **2. Analyse en immunohistochimie des protéines MMR**

L'immunohistochimie permet d'étudier sur une coupe histologique l'expression tissulaire des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN. A l'état normal, ces protéines sont exprimées dans le noyau de nombreuses cellules de l'organisme, en particulier dans l'intestin par les cellules du tiers inférieur des cryptes de la muqueuse, par les lymphocytes du centre germinatif des follicules lymphoïdes et par les lymphocytes et les cellules endothéliales du stroma de la tumeur, qui servent ainsi de témoins internes positifs à la technique (*Grandval, P. 2014*). Le principe du test consiste à rechercher une perte de l'expression normale d'une ou plusieurs de ces protéines dans les cellules tumorales par rapport aux tissus normaux présents sur la coupe histologique (*Grandval, P. 2014*).

## **6. Prises-en charge de (SL)**

### **Recommandations de l'INCa (Institut National du Cancer)**

L'INCa a proposé en 2009 une surveillance colique et gynécologique des personnes présentant un syndrome de Lynch. Des experts européens ont proposé des recommandations principalement sur le risque d'adénocarcinome colique. Régionalement, les réseaux de suivi, ont mis en place des recommandations basées sur les recommandations nationales et internationales (*Coffin, E et al. 2019*).

Une analyse somatique tumorale est en effet recommandée par l'INCa (Institut Nationale de Cancer) à titre systématique en cas de CCR diagnostiqué avant l'âge de 60 ans et en cas de cancer de l'endomètre avant l'âge de 50 ans ou quelque soit l'âge en cas d'antécédent personnel ou familial au 1<sup>er</sup> degré de cancers du côlon ou de l'endomètre (*Coffin, E et al. 2019*).

La coloscopie est le seul examen actuellement recommandé pour le dépistage des lésions néoplasiques colorectales chez les sujets atteints de syndrome HNPCC/Lynch (*Institut National du Cancer*). Ce dépistage se fait par coloscopie complète, c'est-à-dire sur l'ensemble du côlon et pas seulement par rectosigmoidoscopie. Cette coloscopie doit avoir lieu tous les 2 ans (*Association HNPCC- Lynch*).



# CHAPITRE III

## I. La polypose adénomateuse familiale (PAF)

### 1. Les polypes

Les polypes sont des lésions macroscopiques circonscrites faisant saillie dans la lumière du tube digestif sur lequel s'implantent soit directement (sessile), ou par l'intermédiaire d'un pédicule étroit dont l'axe conjonctivo-vasculaire est entouré d'une muqueuse colique normale (pédiculé) (*Aftis. S, 2019-2020*).

Le polype qui croît au niveau de la paroi intestinale ou rectale pénètre dans l'intestin ou le rectum et peut être non cancéreux (bénin), précancéreux (adénomateux) ou cancéreux (carcinome malin). Les polypes ont des dimensions très variables, et plus le polype est volumineux, plus le risque qu'il soit cancéreux ou à même de le devenir (*Minhhuyen. N, 2021*).

### 2. Description clinique

La polypose adénomateuse familiale (PAF) décrite il y a plusieurs décennies, est la plus fréquente des polyposes adénomateuses coliques (*Hammami. A et al, 2022*). La (PAF) est caractérisée par l'apparition de dizaines, voire de milliers d'adénomes dans le rectum et le côlon au cours de la deuxième décennie de la vie (*Half. E et al, 2009*).

La plupart des patients atteints de (PAF) ont des antécédents familiaux de polypes ou de cancer du côlon. Cependant, 20 % sont des mutations de novo sans. Cette pathologie survient chez 1 sujet sur 8000 à 14 000. Un cancer colorectal apparaît avant 40 ans chez presque tous les patients non traités (*Minhhuyen. N et al, 2021*).

### 3. Variétés clinique

La polypose adénomateuse familiale entraîne parfois des lésions en dehors du système digestif, on parle alors de syndrome de Gardner.

Ces manifestations extra-coliques associée à la PAF sont diverses telles que le carcinome papillaire de la thyroïde, l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien (*Belhacene. C, 2022*) et les tumeurs desmoïdes ou fibromatose agressive appartiennent au groupe des tumeurs conjonctives (*Tayeb. T et al, 2020*).

Ces lésions ne sont pas systématiques et varient d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Elles peuvent être totalement absentes (*Cancer Info, 2011*).

#### 4. Formes atténuées de la (PAF)

Un sous-groupe de patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF) peut présenter une évolution plus légère de la maladie, appelée polypose adénomateuse familiale atténuée (AFAP). L'incidence et la fréquence réelles de l'AFAP ne sont pas connues.

L'AFAP est caractérisée par la présence 100 adénomes colorectaux ou moins avec une tendance à l'épargne rectale, un délai d'apparition de l'adénomateuse et des symptômes intestinaux de 20 à 25 ans, une apparition précoce de CCR suivi par un décès dans 10 à 20 ans (*Knudsen. A et al, 2003*).

Le critère de définition d'une polypose atténuée peut être comme suit (*Saurin. J, 2008*) :

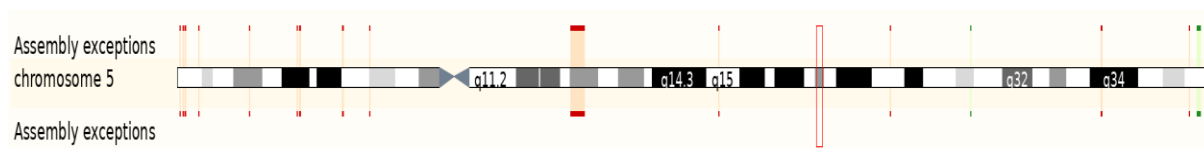
- Les polyposes multiples (correspondant, dans des séries très hétérogènes, au regroupement des patients présentant d'un à 100 adénomes, soit environ 5 % de la population générale après 60 ans...).
- Les polyposes considérées comme apparentées à la polypose adénomateuse familiale, mais sous une forme atténuée (certains patients dans la famille ont moins de 100 adénomes colorectaux).
- Les polyposes adénomateuses familiales classiques pour lesquelles toutes les personnes atteintes d'une même famille ont plus de 100 polypes adénomateux.

## 5. Description moléculaire

### 5.1. Gènes impliqués dans la (PAF)

#### - Gène *APC*

Le gène *APC*, gène suppresseur de tumeurs (MIM : 611731), localisé en position p22.2 sur le chromosome 5, est constitué de 20 exons sur une longueur de 138,742 nt (Figure 22) (NCBI, 2023). Ce gène code pour une protéine de 2 843 acides aminés dans sa forme principale (Laurent. P et al, 2002).



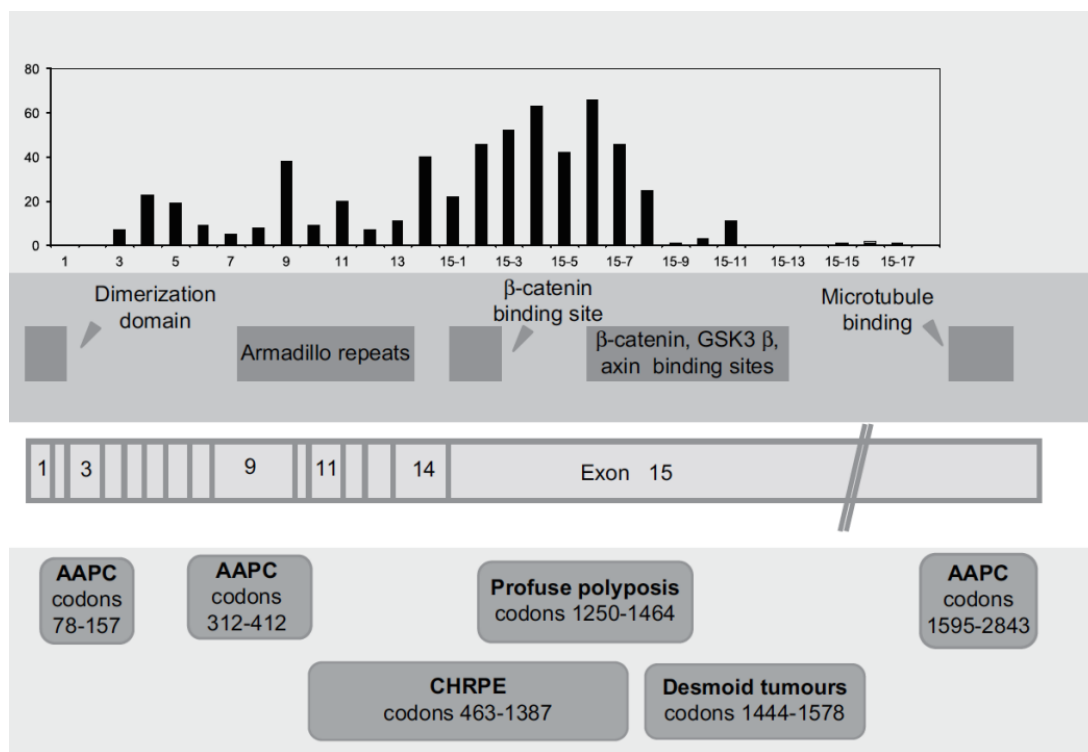
**Figure 22** : Localisation du gène *APC* sur chromosome 5

(<http://www.ensembl.org/>)

### 5.2. Protéine *APC*

La protéine *APC* joue un rôle central dans la voie de signalisation Wnt et participe au maintien du pool intracellulaire de la protéine Bêta-caténine (Laurent. P et al, 2002). Elle fait partie d'un complexe protéique, modulé par la voie de signalisation Wnt, qui régule la phosphorylation et la dégradation de la  $\beta$ -caténine (Figure 23), ce dernier est une protéine intracellulaire qui se lie à la molécule d'adhésion cellulaire E-cadhérine et la relie au cytosquelette d'actine. La phosphorylation de la  $\beta$ -caténine attire les ubiquitine ligases, conduisant à sa destruction au niveau du protéasome (Galiatsatis. P, 2006).

L'*APC* joue également un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire, en inhibant la progression des cellules de la phase G0/G1 à la phase S, ce qui contribue à supprimer la tumorigenèse. En outre, L'*APC* stabilise les microtubules, favorisant ainsi la stabilité chromosomique (Galiatsatis. P, 2006). Par ailleurs, grâce à son interaction avec l'extrémité positive des microtubules et avec le kinétochore des chromosomes, elle participe au bon déroulement de la mitose (Laurent. P et al, 2002).



**Figure 23 :** Rôle du gène APC, position des principales mutations germinales et corrélations génotype-phénotype (Lefèvre. A et al, 2022).

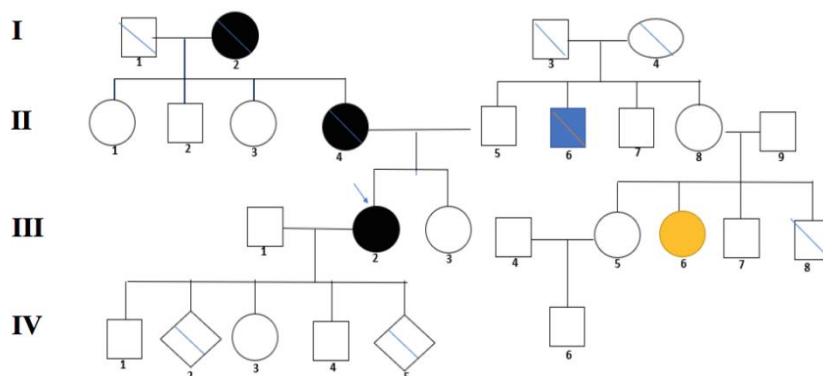
### 5.3. Mutation du gène APC

Lorsque l'*APC* est muté, la  $\beta$ -caténine s'accumule dans le cytoplasme et se lie à la famille des facteurs de transcription, ce qui modifie l'expression de divers gènes affectant la prolifération, la différenciation, la migration et l'apoptose des cellules, notamment ceux codant pour la cycline D1, le proto-oncogène *c-myc*, la métalloprotéinase matrilysine, ainsi que les éphrines et les capsases (Galiatsatis. P, 2006).

L'inactivation de l'*APC* peut entraîner des défauts dans les fuseaux mitotiques et une mauvaise ségrégation chromosomique, l'aneuploïdie qui en résulte conduisant au cancer (Galiatsatis. P, 2006). Les mutations associées à la maladie ont tendance à être regroupées dans une petite région appelée région du cluster de mutation (MCR) et aboutissent à un produit protéique tronqué (NCBI Le 11 Juin, 2023). Les mutations de l'*APC* associées à l'AFAP ont été principalement détectées dans trois parties du gène : dans l'extrémité 5' (les cinq premiers exons), dans l'exon 9 et dans l'extrémité 3' distale.

## 5.4. Mode de transmission

La polypose adénomateuse familiale est liée à une variation génétique constitutionnelle du gène *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) avec un mode de transmission autosomique dominant, et une pénétrance complète (Figure 24) (Hammami. A et al, 2022).



**Figure 24** : Pedigree d'une famille atteinte d'un CCR héréditaire, transmission autosomique dominante (Oumaima. F et Meriem. L, 2019).

Le cas index (III2) présentait un cancer colorectal à l'âge de 50 avec une mère (II4) et grand mère (I2) sont morte d'un cancer colorectal et un oncle paternel (II6) décédé par un cancer du poumon. Une cousine paternelle (III6) est atteinte de cancer de l'ovaire mais non décédée. Le cas index a deux fausses couches à l'âge 27 et 30 ans. Dans cet arbre, on peut constater que le cancer colorectal est héréditaire de cette famille, 1 membre du premier degré (la mère) à l'âge de 65 ans et 1 membre du deuxième degré (la grand-mère) sont décédée à cause d'un cancer colorectal. La transmission correspond bien à une transmission autosomique dominante (Oumaima. F et Meriem. L, 2019).

## II. La polypose adénomateuse associée à *MUTYH* (MAP)

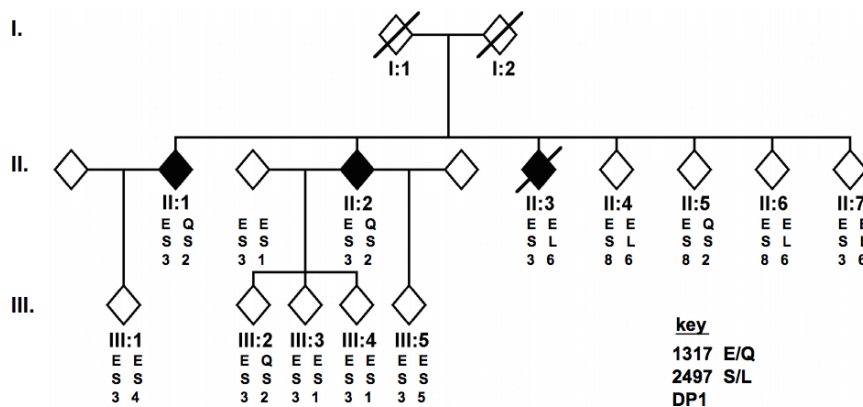
### 1. Découverte

La polypose associée à *MUTYH*, (MAP), a été décrite pour la première fois en 2002, est une affection à transmission autosomique récessive liée à une mutation germinale du gène *MUTYH* ce qui l'oppose à la classique « polypose adénomateuse familiale (FAP), liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC*, à transmission autosomique dominante (*Al Tassan et al, 2002*).

La MAP se distingue d'autres syndromes héréditaires caractérisés par une polypose et des carcinomes colorectaux, tels que la polypose adénomateuse familiale (PAF) et la polypose adénomateuse familiale atténuée (AFAP), tous deux causés par une mutation germinale du gène *APC*.

L'expression clinique des mutations bi-alléliques de *MUTYH* est décrite le plus souvent comme une polypose adénomateuse atténuée se révélant à l'âge adulte (*Shinmura K, 2012*).

Les patients atteints présentent habituellement de nombreux polypes du côlon à l'âge de 60 à 70 ans. Le trouble est présent chez 7 à 40% des patients qui ont > 10 adénomes (*MSDmanuals*). Le rôle du gène *MUTYH* dans la Polypose a été découvert dans une famille de trois frères étaient atteints de multiples adénomes et carcinomes colorectaux (*Al Tassan et al, 2002*).



**Figure 25** : Pedigree de la famille N (*Al Tassan et al, 2002*)

## 2. Description moléculaire

### 2.1. Gènes impliqués dans la (MAP)

En 1988, le gène *mutY* a été cloné chez *Escherichia coli*, le gène équivalent qui a été identifié à partir de cellules humaines, a été décrit en 1991 (Nghiem. Y et al, 1988).

En 2002, le rôle du gène *MUTYH* dans la polypose a été découvert dans une famille de trois frères étaient atteints de multiples adénomes et carcinomes colorectaux (famille N) (Figure 25).

#### - Gène *MUTYH*

Le gène *MUTYH* (MIM : 604933), localisé en position p43.1 sur le chromosome 1, est constitué de 22 exons sur une longueur de 11,199 nt (Figure 26) (NCBI, 2023). Ce gène code pour une protéine de 2 843 acides aminés dans sa forme principale (Laurent. P et al, 2002).

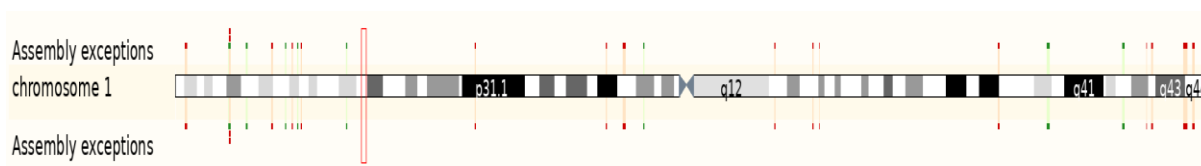


Figure 26 : : Localisation du gène *MUTYH* sur chromosome 1  
(<http://www.ensembl.org/>)

### Protéine *MUTYH*

La protéine *MUTYH* est une ADN glycosylase du système de réparation des lésions de l'ADN par excision de bases BER (Base Excision Repair) qui joue un rôle majeur dans la réparation des lésions oxydatives de l'ADN (Al Tassan et al, 2002) (Sieber et al. 2003).

Le stress oxydatif entraîne la formation de 8OHG dans l'ADN et de 8-hydroxydGTP (8OH-dGTP) dans le pool de nucléotides. Le 8OHG associé à la cytosine (C) est éliminé par l'OGG1.

Si le 8OHG : A n'est pas réparé, A s'apparie à la thymine (T) lors du cycle de réplication suivant, ce qui entraîne une mutation de transversion G : C vers T : A (NCBI, 2023).

Le 8OH-dGTP dans un pool de nucléotides est hydrolysé en une forme monophosphate par MTH1, de sorte que le 8OH-dGTP ne peut pas être réparé. 8OH-dGTP ne puisse pas être mal incorporé dans l'ADN (NCBI, 2023).



## 3. Mutation dans le gène *MUTYH*

### 3.1. Système BER

Le BER (Base Excision Repair), est un mécanisme en plusieurs étapes qui est souvent initié par l'élimination d'une base endommagée conduisant à un intermédiaire génotoxique qui est ensuite traité avant la réinsertion du bon nucléotide et la restauration du génome à une structure stable (*Hindi. N, 2021*).

Après la reconnaissance et la catalyse des bases endommagées par l'ADN glycosylase, il existe deux voies pour compléter le BER (*Shinmura K, 2012*) :

- Voie réparation par patch court (une seule insertion de nucléotide), la réparation utilise POLB (ADN polymérase Bêta) pour l'étape de resynthèse et nécessite APE1, XRCC1, PARP1, et LIG1 ou LIG3.
- Voie de réparation à long patch qui implique la resynthèse de 2 à 10 nucléotides, la réparation à long patch dépend de PCNA (Proliferating cell nuclear agent) et implique APE1, RFC, PCNA, RPA, PARP1, FEN1, POLD/POLE et LIG1.

### 3.2. Système BER et *MUTYH*

Les mésappariements 8-oxo-G sont reconnus avec compétence par l'homologue de la glycosylase MutY (*MUTYH*). *MUTYH* peut supprimer le A mal apparié d'un A: 8-oxo-G, laissant la place à la réparation par excision de base canonique (BER) qui restaure finalement la Guanine (G) non endommagée (Annexe V, Figure 1) (*Enni. M et al, 2013*).

Plus de 300 mutations différentes ont été identifiées chez des patients atteints de MAP entier ont dans le monde été décrites (délétion 164, duplication 73, insertion 98), et 2432 variants (200 variants pathogène) sont actuellement décrits dans la base de données (*ClinVar, 2022*).

Les variations germinales pathogènes de *MUTYH* endommagent sa fonction. La variation bi allélique de *MUTYH* provoque le développement d'une polypose associée à *MUTYH* (MAP) et d'un cancer colorectal (Aretz S et al, 2013), et la variation mono allélique de *MUTY* incite les porteurs à développer un cancer colorectal, bien que le risque soit plus faible que pour la variation bi allélique de la lignée germinale (*Bedics G et al, 2022*).

Par exemple, les variants bi alléliques *MUTYH* les mutations faux-sens c.536A > G (p.Tyr179Cys) et c.1187G > A (p.Gly396Asp) ont été déterminés comme variants fondateurs *MUTYH* (50 à 82%) pour la MAP dans les populations européennes (Aretz. *S et al*, 2014).

Contrairement à APC, aucune relation n'a été observée entre la localisation de la mutation et le phénotype de la maladie. Des mutations situées dans tout le *MUTYH* ont été décrites dans MAP, mais seulement deux mutations faux-sens, p.Tyr179Cys et p.Gly396Asp sont les plus répandus chez les Caucasiens et représentent environ *MUTYH* dans la polypose, le cancer et d'autres troubles 75 % des mutations rapportées chez les patients atteints de MAP (Curai MC, 2020). Contrairement à APC, aucune relation n'a été observée entre la localisation de la mutation et le phénotype de la maladie. Des mutations situées dans tout le *MUTYH* ont été décrites dans MAP, mais seulement deux mutations faux-sens, p.Tyr179Cys et p.Gly396Asp sont les plus répandus chez les Caucasiens et représentent environ *MUTYH* dans la polypose, le cancer et d'autres troubles 75 % des mutations rapportées chez les patients atteints de MAP (Curai MC, 2020).

### ➤ Mutation mono allélique

Les mutations *MUTYH* mono alléliques (hétérozygotes), c'est-à-dire héritées d'un seul parent, sont associées à un risque modérément accru de cancer colorectal. On estime que 2 % de la population que 2 % de la population. Ils avaient une incidence de cancer gastrique et une incidence de cancer hépatobiliaire plus élevée que la population générale. Les porteuses de la mutation mono allélique *MUTYH* avaient également une incidence légèrement plus élevée de cancer de l'endomètre et de cancer du sein.

### ➤ Mutation bi allélique

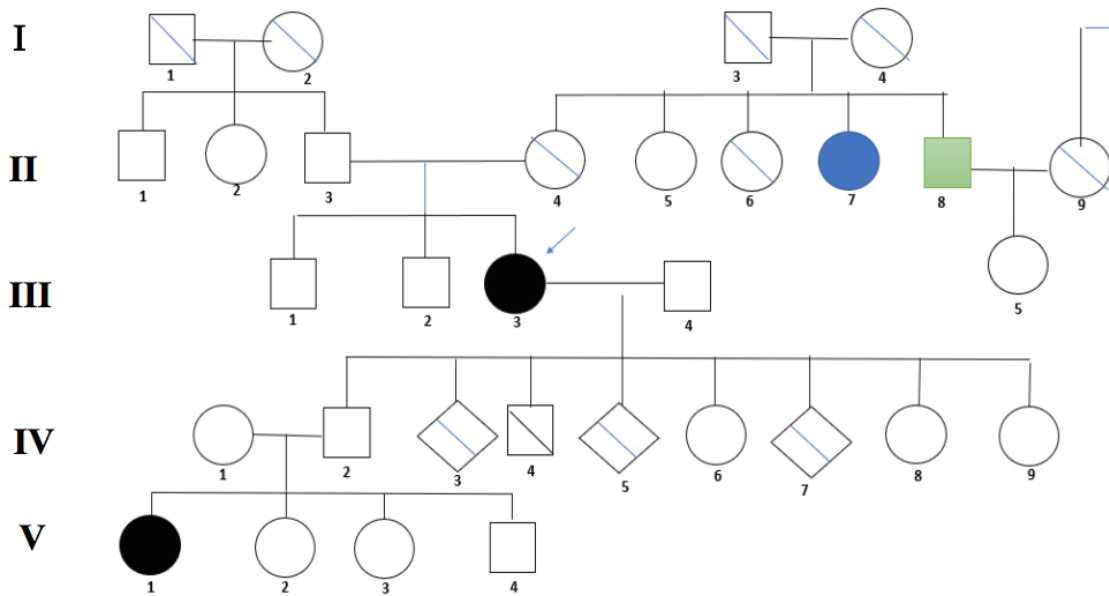
La mutation bi alléliques (hétérozygotes ou homozygotes composées) de *MUTYH*, c'est-à-dire héritées des deux parents, sont associées à un risque accru d'adénomes et de cancer colorectaux par rapport à la population générale.

### 4. MUTYH dans La polypose et le cancer colorectal

Des mutations APC ou MUTYH ont été détectées chez des patients présentant une polypose adénomateuse familiale (PAF), une polypose adénomateuse familiale atténuée (AFAP) et dans des adénomes colorectaux multiples (MCRA) ne présentaient pas de mutations APC. Le MUTYH, avec les mutations germinaux APC, sont responsables de la majorité des patients cliniquement bien caractérisés avec le phénotype PAF et AFAP, et avec plus de 30 adénomes colorectaux. Dans MRCA, les mutations MUTYH diffèrent selon le nombre d'adénomes colorectaux, étant plus fréquent chez les patients de 30 à 99 adénomes que chez ceux avec 10-29 adénomes (*Nielsen. M et al, 2007 ; Filipe. B et al, 2009*).

Une mutation dans l'activité MUTYH conduit à mutations accumulées chez les patients présentant un phénotype de type PAF, appelé MAP ou PAF2, c'est le mécanisme unique pour induire le Cancer colorectale (*Al-Tassan. N et al, 2002*).

Une grande étude de méta-analyse a défini le risque de CCR associé aux bi-alléliques mutations du gène MUTYH multipliées par 28 (IC à 95 % : 6,95 à 115) après la logistique analyse de régression et Néanmoins, une multiplication par du risque de CCR a été observée chez porteurs mono-alléliques, témoignant ainsi d'un effet mono-allélique du MUTYH gène (*Theodoratou. E et al, 2010*).



**Figure 27** : Pedigree d'une famille atteinte d'un CCR héréditaire, transmission autosomique Récessive (Oumaima. F et Meriem. L, 2019).

Le cas index (III3) présentait un cancer colorectal à l'âge de 87 ans avec une tante (II7) atteinte d'un cancer du poumon, un oncle maternel II 8 atteint d'un cancer de l'os, et une nièce (V1) atteinte d'un cancer colorectal. Il existe une apparenté de troisième degré (tante, oncle, et une nièce). La nièce qui a développé un cancer colorectal à l'âge de 50 ans. Mode de transmission autosomique récessive.



Le cancer colorectal se situe parmi les cancers digestifs les plus fréquents par sa mortalité et morbidité. Les cancers du côlon et du rectum étant assez semblables, ils sont regroupés sous le terme de cancer colorectal.

Dans les CCRs, il existe les formes sporadiques et les formes héréditaires. Les formes sporadiques sont fréquentes et peuvent être liées à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Cependant les cancers héréditaires sont souvent dus à une prédisposition génétique héréditaire.

Les types héréditaires les plus connus sont causés par des mutations germinales dans un gène du système MMR cas de syndrome de Lynch et dans les gènes APC ou MUTYH en cas de la polypose adénomateuse familiale (PAF). Les descendants des personnes atteintes par ces cancers présentent un risque plus important de développer des CCR. L'apparition de tels cancers dans la famille présente un problème de santé aussi bien organique que psychologique.

A travers notre travail nous avons exposé les différentes formes de CCR héréditaires en soulevant les caractéristiques cliniques et génétiques. Nous avons constaté que l'identification de types de CCR grâce à l'apport des analyses génétiques spécialisés facilite la prise en charge des patients et leurs parents à risque d'une part. Et d'autre part elle permettrait de développer les méthodes thérapeutiques. Donc il serait très important de réaliser ces études visant à la compréhension des mécanismes responsables de la transformation maligne dans le cancer colorectal familial.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## A

Abdelmaksoud-Dammak, R. Saadallah-Kallel, A. Miladi-Abdennadher, I. Khabir, A. Sallemi-Boufawara, T. et Mokdad-Gargouri, ETR. (2015 Juin/Décembre). Méthylation des promoteurs de gènes associés à la cancérogenèse colorectale : impact clinique et pronostic pour des patients tunisiens. *Journal de l'information médicale de Sfax*, 8-16.  
<https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/numero21-22-1.pdf#page=11>.

Abdelmaksoud, R et al. (2014, 01 Août). Downregulation of WIF-1 and Wnt5a in patients with colorectal carcinoma: clinical significance. *Tumor Biology*. 35 (8), 7975-7982.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-014-2015-9>

Aftis, S. (2019-2020). Polypes et polyposes digestives. (Université de Batna2).  
[http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/polypes\\_et\\_polyposes\\_digestives\\_1.pdf](http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/polypes_et_polyposes_digestives_1.pdf)

Al-Tassan, N., Chmiel, N.H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A.L., Williams, G.T., Allen, D. Makhov, A. Grilley, M et al. (1997, 01 Août). MutS mediates heteroduplex formation by a translocation mechanism. *The EMBO Journal*. 16 (14), 4467-4476.  
<https://www.embojournal.org/doi/full/10.1093/emboj/16.14.4467>

Al-Tassan, N., Chmiel, N.H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A.L., Williams, G.T., Hodges, A.K., Davies, D.R., David, S.S., Sampson, J.R., et al. (2002). Inherited variants of MYH associated with somatic G: C>T: A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet*. 30, 227–232. <https://www.nature.com/articles/ng828>

Arita, M. Zhong, X et al. (2003, 13 Mars). Multiple sites required for expression in 5'-flanking region of the hMLH1 gene. *Gene*. 306, 57-65.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111903003858>

Au, K. Welsh, K et Modrich, P. (1992, 15 Juin). Initiation of methyl-directed mismatch repair. *Journal of Biological Chemistry*. 267 (17), 12142-12148.  
[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)49816-5/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)49816-5/fulltext)

## B

Ban, C et Yang, W. (1998, 13 Novembre). Crystal Structure and ATPase Activity of MutL: Implications for DNA Repair and Mutagenesis. *Cell*. 95 (4), 541-552.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400816219>

Belhacene, C et al. (2022, 16 Juin). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal dans une population de l'Est Algérien et état des lieux sur les approches vaccinales développées pour guérir les cancers colorectaux non polyposiques HNPCC (Thèse de Master, Université des Frères Mentouri constantine 1).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Bibeau, F et al. (2020, 01 Avril). Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. *Annales de Pathologie*. 40 (2), 105-113.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0242649820300535>

Boland, C et Lynch, H. (2013, Juin). The history of lynch syndrome. *Fam cancer*, 12 (2), 145-157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3720817/#R2>

Bouguenouch, L. Samri, I et al. (2016, 14 Juin). Syndrome de Lynch : à propos d'un cas et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*. 24, 142.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012750/>

Boulagnon, R. (2017, 28 juin). Etude du récepteur d'endocytose LRP1 dans les adénocarcinomes coliques : caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires associées et valeur pronostique (Thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne). <https://www.theses.fr/2017REIMM203.pdf>.

Boussafsaf, Dr S. Volvulus du colon pelvien. Université de setif. <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/23.04.Volvulus%20du%20colon%20pelvien.pdf>

Bouvet, D. (2018, 30 Novembre). Syndrome de Lynch : mise au point d'un test diagnostique basé sur la caractérisation fonctionnelle de tolérance à la méthylation des variants des gènes du système de réparation des mésappariements. (Thèse de doctorat, Université Sorbonne).

<https://theses.hal.science/tel-02946934/>

Bouygues, A. (2017, 12 Décembre). Le phénotype mésenchymateux et la réponse aux agents anti-VEGF dans le cancer colorectal (Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie).

<https://www.theses.fr/2017PA066463.pdf>.

Bouzourene, H et Monnerat, C. (2005, 30 Novembre). Syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) – Notions de base et considérations éthiques. *Revue Médicale Suisse*. 043, 2791-2797. [https://www.revmed.ch/view/615586/4806138/RMS\\_43\\_2791.pdf](https://www.revmed.ch/view/615586/4806138/RMS_43_2791.pdf)

### C

Carethers, J et Stoffel, E. (2015, 21 Août). Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol*. 21 (31), 9253-9261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541378/>

Catala, M et al. (2007-2008). Histologie : organes, systèmes et appareils. MCours. [https://mcours.net/cours/pdf/scien/Histologie\\_organes\\_systemes\\_et\\_appareils.pdf](https://mcours.net/cours/pdf/scien/Histologie_organes_systemes_et_appareils.pdf)

Chebil, O. (2014, 02 Juillet). Interactions et mobilité des organes abdominaux sous sollicitations dynamiques : Approche expérimentale et numérique (Thèse de doctorat, Université Aix-Marseille). [https://theses.hal.science/tel-01407377/preview/Memoire\\_de\\_these\\_Omar\\_Chebil\\_LBA.pdf](https://theses.hal.science/tel-01407377/preview/Memoire_de_these_Omar_Chebil_LBA.pdf).



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Coffin, E. Dhooge, M. Abou, A. Dermine, S. Lavole, J. Palmieri, L. Chaussade, S. Coriat, R. (2019, 01 Septembre). Syndrome de lynch : identification et prise en charge. *La presse Médicale*, 48 (9), 904-914.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498219302982>

Cohen, R. (2016, 14 Octobre). Caractérisation clinique et moléculaire des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec déficience du système réparation des mésappariements de l'ADN (Thèse de doctorat, Université Paris Descartes).

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583263/document>

Crane, A. (2012, Mai). Genetic contribution to colorectal cancer in Newfoundland and Labrador based on family history and tumour molecular analyses for an incident cohort (Thèse de Master, Université Newfoundland).

[https://research.library.mun.ca/6101/3/Crane\\_Amanda.pdf](https://research.library.mun.ca/6101/3/Crane_Amanda.pdf)

### D

De Gramont, A. Bourdariat, R. Dersame, J. Landi, B. Liedo, G. Mammar, V. Mitry, E. (2012). Le cancer colorectal en question. Aide et recherche en cancérologie digestive, 73.

[http://www.fondationarcad.org/wp-content/uploads/2018/05/LIVRET\\_COLORECTAL\\_2012.pdf](http://www.fondationarcad.org/wp-content/uploads/2018/05/LIVRET_COLORECTAL_2012.pdf).

Deschuyter, M. (2021, 23 Novembre). Implication de glycosyltransférases dans la tumorigenèse colorectale : POFUT1 et ST3GAL2 (Thèse de doctorat, Université de Limoges). <https://www.theses.fr/2021LIMO0065.pdf>.

Dunlop, M. Farrington, S et al. (1997, 01 Janvier). Cancer Risk Associated with Germline DNA Mismatch Repair Gene Mutations. *Human Molecular Genetics*. 6 (1), 105-110.

<https://academic.oup.com/hmg/article/6/1/105/2355976>

### E

Elise, H. (2011, 01). Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Basic Science*. 29 (1), 1-4. [https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedry/Gospitalnoy\\_hirurgii\\_2/literatura\\_eng/Anatomy\\_of\\_the\\_caecum\\_appendix\\_and\\_colon.pdf](https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedry/Gospitalnoy_hirurgii_2/literatura_eng/Anatomy_of_the_caecum_appendix_and_colon.pdf)

Emilie, H et Tiffany, C. (2014). Mesure de l'épaisseur des différentes couches de la paroi de l'intestin grêle du chien sain : corrélation entre histologie et échographie. (OATAO). (Thèse de doctorat, Université Paul-Sabatier de Toulouse). [https://oatao.univ-toulouse.fr/12130/1/Charmet-Hanot\\_12130.pdf](https://oatao.univ-toulouse.fr/12130/1/Charmet-Hanot_12130.pdf)

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## F

Fearon, E et Vogelstein, B. (1990, Juin). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell Press*. 61 (5), 759-767. <https://bpb-us-e1.wpmucdn.com/sites.usc.edu/dist/5/476/files/2019/12/FearonVogelstein1990.pdf>

Filipe, B et al. (2009). APC or MUTYH mutations account for the majority of clinically well-characterized families with FAP and AFAP phenotype and patients with more than 30 adenomas. *Wiley Online Library*. 76 (3), 242-255. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.2009.01241.x>

Fukui, K. (2010, 27 Juillet). DNA Mismatch Repair in Eukaryotes and Bacteria. *Hindawi Publishing Corporation*. <https://www.hindawi.com/journals/jna/2010/260512/>

## G

Galiatsatos, P et Foulkes, W. (2006, Février). Familial Adenomatous Polyposis. *American Journal of Gastroenterology*. 101 (2), 385-398. [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/abstracts/2007/curso\\_consejo\\_genetico/blanco\\_ignacio/ignacio\\_blanco4.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/abstracts/2007/curso_consejo_genetico/blanco_ignacio/ignacio_blanco4.pdf)

Galio, L. Bouquet, C et Brooks, P. (1999, 01 Juin). ATP hydrolysis-dependent formation of a dynamic ternary nucleoprotein complex with MutS and MutL. *Nucleic Acids Research*. 27 (11), 2325-2331. <https://academic.oup.com/nar/article/27/11/2325/1256479>

Gatenby, R et Vincent, T. (2003, 01 Novembre). An evolutionary model of carcinogenesis. *Cancer research*. 63, 6212-6220. [https://www.researchgate.net/profile/Robert-Gatenby/publication/9050027\\_Gatenby\\_RA\\_Vincent\\_TLAn\\_evolutionary\\_model\\_of\\_carcinogenesis\\_Cancer\\_Res\\_63\\_6212-6220/links/0f31753a2cfb66b845000000/Gatenby-RA-Vincent-TLAn-evolutionary-model-of-carcinogenesis-Cancer-Res-63-6212-6220.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Robert-Gatenby/publication/9050027_Gatenby_RA_Vincent_TLAn_evolutionary_model_of_carcinogenesis_Cancer_Res_63_6212-6220/links/0f31753a2cfb66b845000000/Gatenby-RA-Vincent-TLAn-evolutionary-model-of-carcinogenesis-Cancer-Res-63-6212-6220.pdf)

Gausachs, M. Mur, P et al. (2012, Juillet). MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study. *European Journal of Human Genetics*. 20 (7), 762-768. <https://www.nature.com/articles/ejhg2011277>

Genevay, M. Hutter, P et al. (2011, 27 Juillet). Le syndrome de Lynch : pathologiste et praticien peuvent ensemble réduire le risque de cancer. *Revue Médicale Suisse*. 303 (27), 1502-1506. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-303/le-syndrome-de-lynch-pathologiste-et-praticien-peuvent-ensemble-reduire-le-risque-de-cancer>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Goel, A. Nagasaka, T et al. (2010, 24 Février). An Optimized Pentaplex PCR for Detecting DNA Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancers. *PLOS ONE*. 5 (2), e9393.  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009393>

Grady, W et Carethers, J. (2008, Octobre). Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *American gastroenterological association*, 135(4), 1079-1099.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508508014510>.

Grandval, P et Olschwang, S. (2014, 11 Avril). Caractérisation des variations génétiques constitutionnelles de signification inconnue dans le syndrome de Lynch (Thèse de doctorat, Université de la Méditerranée, Faculté de la médecine). <http://www.theses.fr/2014AIXM5004>

Guarinos, C et al. (2010, 01 Novembre). EPCAM Germ Line Deletions as Causes of Lynch Syndrome in Spanish Patients. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 12 (6), 765-770.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157810601262>

Guarinos, C., Juárez, M., Egoavil, C., et al. (2014). Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 20(5), 1158–1168. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/20/5/1158/78901/Prevalence-and-Characteristics-of-MUTYH-Associated>

Guillemot, Elodie. (2013, 02 Décembre). Etude des couples chimiokines/récepteurs comme nouvelles cibles thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés : études précliniques (Thèse de doctorat, Université de Nice Sophia-Antipolis, UFR sciences).  
<https://theses.hal.science/tel-00931996/document>.

### H

Hamilton, S. Liu, B. Parsons, R. Papadopoulos, N et Jen, J. (1995, 30 Mars). The Molecular Basis of Turcot's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 332 (13), 839-847.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199503303321302>

Hammami, A et al. (2022, 01 Avril). La prise en charge de la polypose adénomateuse familiale : du diagnostic au traitement. *La Presse Médicale Formation*. 3 (2), 119-124.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666479822000192>

Hodges, A.K., Davies, D.R., David, S.S., Sampson, J.R., et al. (2002). Inherited variants Hsieh, P et Yamane, K. (2008, 01 Juillet). DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129 (7), 391-407.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004763740800064X>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Hsieh, P. (2001, 12 Juillet). Molecular mechanisms of DNA mismatch repair. *Mutation Research/DNA Repair*. 486 (2), 71-87.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092187770100088X>

### I

Ito, E. Yanagisawa, Y et al. (1999, 24 Mars). A Core Promoter and a Frequent Single-Nucleotide Polymorphism of the Mismatch Repair Gene hMLH1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 256 (3), 488-494.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X99903686>

### J

Jascur, T et Boland, C. (2006). Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Wiley Online Library*. 119 (9), 2030-2035.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.22023>

Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., et al. (2010). Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 138, 2044–2058.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650851000168X>

Jiricny, J. (1998, 14 Décembre). Eukaryotic mismatch repair: an update. *Mutation Research/DNA Repair*. 409 (3), 107-121.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0921877798000561>

Jones, S., Emmerson, P., Maynard, J., Best, J.M., Jordan, S., Williams, G.T., Sampson, J.R., and Cheadle, J.P. (2002). Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G: C-->T: A mutations. *Hum. Mol. Genet.* 11, 2961–2967.  
<https://academic.oup.com/hmg/article/11/23/2961/641243>

Joshi, A et Rao, B. (2002, 01 Mars). ATP Hydrolysis Induces Expansion of MutS Contacts on Heteroduplex: A Case for MutS Treadmilling ? *Biochemistry*. 41 (11), 3654-3666.  
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi015743r>

Junop, M. Funchain, P. Clendenin, W et Miller, J. (2003, 02 Avril). In vitro and in vivo studies of MutS, MutL and MutH mutants: correlation of mismatch repair and DNA recombination. *DNA Repair*. 2 (4), 387-405.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568786402002458>

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## K

Kawakami, K. Ruskiewicz, A et al. (2006, Février). DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 94 (4), 593-598. <https://www.nature.com/articles/6602940>

Knudsen, A. Bisgaard, M et Bülow, S. (2003, 01 Avril). Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a review of the literature. *Familial Cancer*. 2 (1), 43-55. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1023286520725>

Kunkel, T et Erie, D. (2005). Dna Mismatch Repair. *Annual Reviews*. 74 (1), 681-710. <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133243>

## L

Laëtitia, M. (2014, 21 Novembre). Implication de p38 et p53 dans le mécanisme d'action du cetuximab dans le cancer colorectal (Thèse de doctorat, Université Montpellier I). <https://theses.hal.science/tel-01513150/document>

Laëtitia, M. (2021, 31 Mars). Caractérisation fonctionnelle de variations splicéogéniques à l'origine d'anomalies d'épissage en phase dans des gènes de prédisposition aux cancers : implications en génétique médicale (Thèse de doctorat, Université Rouen Normandie). <https://theses.hal.science/tel-03215013/document>

Lahrèche, M. (2020-2021). Le(s) colon(s). Université de batna 2. [http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/lahreche\\_mourad/files/colons\\_2020\\_2021\\_dr\\_lahreche.pdf](http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/lahreche_mourad/files/colons_2020_2021_dr_lahreche.pdf)

Lahue, R. Su, S et Modrich, P. (1987, Mars). Requirement for d(GATC) sequences in *Escherichia coli* mutHLS mismatch correction. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 84 (6), 1482-1486. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.84.6.1482>

Lamoril, J et al. (2006, 01 Août). L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 21 (4), 211-222. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923253206000536>

Lamoril, J. Deybach, J-C et Bouizegarène, P. (2006, Août). L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 21(4), 211-222. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923253206000536>.

Laurent, P. Carayol, J et al. (2002, 01 Janvier). Les formes familiales de cancers du côlon, PAF, HNPCC et les autres. *Gastroenterol Clin Bio*. [https://www.researchgate.net/profile/Pierre-Laurent-Puig/publication/237677709\\_Les\\_formes\\_familiales\\_de\\_cancers\\_du\\_colon\\_PAF\\_HNPCC\\_et\\_les\\_autres/links/55993ed108ae793d137fe97c/Les-formes-familiales-de-cancers-du-colon-PAF-HNPCC-et-les-autres.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Pierre-Laurent-Puig/publication/237677709_Les_formes_familiales_de_cancers_du_colon_PAF_HNPCC_et_les_autres/links/55993ed108ae793d137fe97c/Les-formes-familiales-de-cancers-du-colon-PAF-HNPCC-et-les-autres.pdf)

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Lavoine, N. Colas, C. Muleris, M. Bodo, S. Duval, A et al. (2015, 01 Novembre). Constitutional mismatch repair deficiency syndrome : clinical description in a French cohort. *British Medical Journal (BMJ)*. 52 (11), 770-778.  
<https://jmg.bmj.com/content/52/11/770.short>

Lefèvre, J. (2012, 5 Septembre). Génétique du cancer colorectal : polyposes adénomateuses non liées à APC et cancers de survenue précoce. (Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie Paris VI). <https://theses.hal.science/tel-00833304/file/these-final.pdf>

Lipkin, S. Rozek, L et al. (2004, Juillet). The MLH1 D132H variant is associated with susceptibility to sporadic colorectal cancer. *Nat Genet*. 36 (7), 694-699.  
<https://www.nature.com/articles/ng1374>

Lopez, F et O'Donnell, M. (2001, 17 Juillet). Interaction of the  $\beta$  sliding clamp with MutS, ligase, and DNA polymerase I. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 98 (15), 8376-8380. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.121009498>

Lynch, H. Smyrk, T. Watson, P. Lanspa, S. Lynch, P. Cavalieri, R. Boland, C. (1993, 01 Mai). Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *American Gastroenterological Association*, 104 (5), 1535-1549. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001650859390368M>

### M

Manolio, T. (2010, 08 Juillet). Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. 363 (2), 166-176.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra0905980>

Marti, T. Kunz, C et Fleck, O. (2003, 01 Juin). Repair of Damaged and Mismatched DNA by the XPC Homologues Rhp41 and Rhp42 of Fission Yeast. *Genetics*. 164 (2), 457-467.  
<https://academic.oup.com/genetics/article/164/2/457/6050224>

Matuchansky, C. (2008). Le syndrome de lynch, 65-77. Springer Paris.  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-77052-4\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-77052-4_6)

Menahem, B. Alves, A. Regimbeau, J et Sabbagh, C. (2019, 01 Décembre). Syndrome de Lynch. Quelle prise en charge en 2019 ? *Journal de Chirurgie Viscérale*. 156 (6), 543-551.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878786X19302396>

Minhhuyen, N et al. (2021, Mars). Polypose adénomateuse familiale. Le manuel MSD.  
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/polypose-ad%C3%A9nomateuse-familiale>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Minhhuyen, N. (2021, Mars). Polypes du côlon et du rectum - Troubles digestifs. Le manuel (MSD). <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/tumeurs-de-1%E2%80%99appareil-digestif/polypes-du-c%C3%B4lon-et-du-rectum#>

Modrich, P et Lahue, R. (1996). Mismatch Repair in Replication Fidelity, Genetic Recombination, and Cancer Biology. *Annual Reviews*. 65 (1), 101-133. <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.bi.65.070196.000533>

Moreira, L. Balaguer, F et al. (2012, 17 Octobre). Identification of Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 308 (15), 1555-1565. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1383232>

Musulen, E. Blanco, I et al. (2013, 01 Mars). Usefulness of epithelial cell adhesion molecule expression in the algorithmic approach to Lynch syndrome identification. *Human Pathology*. 44 (3), 412-416. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817712002250>

### N

Nghiem, Y et al. (1988, Avril). The mutY gene: a mutator locus in *Escherichia coli* that generates G.C----T.A transversions.. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 85 (8), 2709-2713. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.85.8.2709>

Nielsen, M et al. (2007). Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Wiley Online Library*. 71 (5), 427-433. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0004.2007.00766.x>

### O

Oumaima, F et Merien, L. (2019, 19 Juin). Etat de santé des femmes atteintes du cancer dans la wilaya de Tébessa. (Thèse de Master, Université de Larbi Tébessi). <http://dspace.univ-tebessa.dz/>

### P

Pagin, A. Zerimech, F et al. (2013, Mai). Evaluation of a new panel of six mononucleotide repeat markers for the detection of DNA mismatch repair-deficient tumours. *British Journal of Cancer*. 108 (10), 2079-2087. <https://www.nature.com/articles/bjc2013213>

Parker, B et Marinus, M. (1992, Mars). Repair of DNA heteroduplexes containing small heterologous sequences in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 89 (5), 1730-1734. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.89.5.1730>

Pawlik, T. Raut, C et al. (2004). Colorectal Carcinogenesis : MSI-H Versus MSI-L. *IOS Press*. 20 (4-5), 199-206. <https://downloads.hindawi.com/journals/dm/2004/368680.pdf>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Pellat, A. Netter, J. Perkins, G. Cohen, R. Coulet, F. Parc, Y. Svrcek, M. Duval, A. André, T. (2019, 01 Juillet). Syndrome de Lynch : quoi de neuf. *Bulletin du cancer*, 106 (7), 647-655. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000745511830359X>

Peltomäki, P. (2016, 01 Juillet). Update on lynch syndrome genomics. *Familial cancer*. 15 (3), 385-393. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10689-016-9882-8>

Perez, C. Sanz, M et al. (2011, 03 Octobre). Frequency of Rearrangements in Lynch Syndrome Cases Associated with MSH2: Characterization of a New Deletion Involving both EPCAM and the 5' Part of MSH2. *Cancer Prevention Research*. 4 (10), 1556-1562. <https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/4/10/1556/245076/Frequency-of-Rearrangements-in-Lynch-Syndrome>

Pino, M et Chung, D. (2010, 01 mai). The chromosomal instability pathway in colon cancer. *American gastroenterological association*, 138(6), 2059-2072. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508510001708>.

Ponti, G. Manfredini, M. Tomasi, A et Pellacani, G. (2016, 10 Septembre). Muir–Torre Syndrome and founder mismatch repair gene mutations : A long gone historical genetic challenge. *Gene*. 589 (2), 127-132. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111915008021>

### R

Raptis, S. Mrkonjic, M et al. (2007, 21 Mars). MLH1 –93G>A Promoter Polymorphism and the Risk of Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute (NCI)*. 99 (6), 463-474. <https://academic.oup.com/jnci/article/99/6/463/2522335>

Ratovomanana, T. (2021, 08 Décembre). Instabilité des microsatellites et cancer : mise à profit du séquençage de nouvelle génération pour l'identification de ce phénotype tumorale et l'analyse des mécanismes de résistance à l'immunothérapie (Thèse de doctorat, Université Sorbonne). [https://theses.hal.science/tel03691263/file/RATOVOMANANA\\_Toky\\_these\\_2021.pdf](https://theses.hal.science/tel03691263/file/RATOVOMANANA_Toky_these_2021.pdf).

Rodriguez, M. Boland, C. Hamilton, S. Henson, D. Srivastava, S. Jass, Jeremy. Khan, P. Lynch, H. Smyrk, T. Perucho, M. Sobin, Leslie. (1997, 03 Décembre). A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome : Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. *Journal of the National Cancer Institute*, 89 (23), 1758-1762. <https://academic.oup.com/jnci/article/89/23/1758/2526544#43352830>

Rothermundt, C. (2022, 05 Janvier). La génétique et la pathologie moléculaires dans le cancer de la prostate. *Swiss Medical Forum*. 22 (0102), 28-34. <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2022.08858>



## S

Saurin, J-Ch. (2006, 22 Novembre). Le syndrome HNPCC en 2006. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie.  
<https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2006-paris/le-syndrome-hnpcc-en-2006/>

Saurin, J. (2008, 01 Mai). La polypose adénomateuse familiale (PAF) atténuée : une entité à connaître. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 32 (5, Part 2), 158-165.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0399832008002133>

Sedletska, Y. (2007, 24 Septembre). Signalisation moléculaire par le système de réparation des mésappariements de l'ADN et l'agent anticancéreux cisplatine: étude des interactions protéine MutS-composé de lésion du cisplatine (Thèse de doctorat, Université D'orleans).  
<https://theses.hal.science/tel-00329904/document>

Sieber, O et al. (2003, 27 Février). Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. 348 (9), 791-799. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa025283>

Sinicrope, F. (2018, 23 Août). Lynch Syndrome—Associated Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. 379 (8), 764-773.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1714533>

Spampinato, C et Modrich, P. (2000, 31 Mars). The MutL ATPase Is Required for Mismatch Repair. *Journal of Biological Chemistry*. 275 (13), 9863-9869.  
[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)30109-1/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)30109-1/fulltext)

Su, S et Modrich, P. (1986, Juillet). Escherichia coli mutS-encoded protein binds to mismatched DNA base pairs. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 83 (14), 5057-5061. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.83.14.5057>

Su, S, Grilley, M, Thresher, Randy, Griffith, J et Modrich, P. (1989 Janvier). Gap formation is associated with methyl-directed mismatch correction under conditions of restricted DNA synthesis. *Canadian Science Publishing*. 31 (1), 104-111.  
<https://cdnsiencepub.com/doi/abs/10.1139/g89-020>

Su, S, Lahue, R, Au, K et Modrich, P. (1988, 15 Mai). Mismatch specificity of methyl-directed DNA mismatch correction in vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 263 (14), 6829-6835.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818687186>

Syngal, S, Fox, E, Eng, C, Kolodner, R, Garber, J. (2000, 01 Septembre). Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *British Medical Journal*, 37 (9), 641-645.  
<https://jmg.bmj.com/content/37/9/641.short>

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## T

- Tanakaya, K. (2018, 09 Mai). Current Clinical Topics of Lynch Syndrome. *International Journal of Clinical Oncology*. 24, 1013-1019.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-018-1282-7>
- Tariq, K., and Ghias, K. (2016). Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol. Med.* 13, 120–135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850121/>
- Tayeb, T. Parc, Y et al. (2020, 01 Mars). Polypose adénomateuse familiale, tumeurs desmoïdes et syndrome de Gardner. *Bulletin du Cancer*. 107 (3), 352-358.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455119304151>
- Theodoratou, E et al. (2010, Décembre). A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *British Journal of Cancer*. 103 (12), 1875-1884. <https://www.nature.com/articles/6605966>
- Thompson, B. Spurdle, A et al. (2014, Février). Application of a five-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants lodged on the InSiGHT locus-specific database. *Nat Genet.* 46 (2), 107-115.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4294709/>
- Tulupova, E. Kumar, R et al. (2008, 15 Décembre). Do polymorphisms and haplotypes of mismatch repair genes modulate risk of sporadic colorectal cancer ? *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 648 (1), 40-45.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0027510708002005>

## V

- Vansen, H. Mecklin, J. Meera, K et Lynch, H. (1991, Mai). The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *American Society of Colon & Rectal Surgeons*, 34 (5), 424.  
[https://journals.lww.com/dcrjournal/Citation/1991/34050/The\\_International\\_Collaborative\\_Group\\_on.15.aspx](https://journals.lww.com/dcrjournal/Citation/1991/34050/The_International_Collaborative_Group_on.15.aspx)
- Vansen, H. Möslein, G et al. (2008, 01 Mai). Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *British Medical Journal (BMJ)*. 57 (5), 704-713.  
[https://gut.bmj.com/content/57/5/704?resolvedby=highwire.org&int\\_source=trendmd&int\\_medium=trendmd&int\\_campaign=trendmd](https://gut.bmj.com/content/57/5/704?resolvedby=highwire.org&int_source=trendmd&int_medium=trendmd&int_campaign=trendmd)
- Vansen, H. Watson, P. Mecklin, J. Lynch, H. (1999, 01 Juin). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *American Gastroenterological Association*, 116 (6), 1453-1456. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(99\)70510-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(99)70510-X/fulltext)
- Viguié J., Bourlier P., Karsenti D., Calan de L et Danquechin Doval E. (2003). Cancer du côlon. *Gastro- Entérologie*. 9. PP. 1-18. <https://www.em-consulte.com/article/11616/cancer-du-colon>

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## W

Warthin AS. (1913). Hereditary with reference to carcinoma. Arch Intern Med 12, 546–555.  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/653640>

## X

Xavier, G. (2015, 14 Octobre). Evaluation du LARS Score après anastomose colo-anale : impact du traitement néo-adjuvant sur la fonction anorectale. (Thèse de doctorat, Université Toulouse III- Paul sabatier). <http://thesesante.ups-tlse.fr/1057/1/2015TOU31607.pdf>

## Y

Yu, J. Bigler, J et al. (2006, Juin). Mismatch Repair Polymorphisms and Colorectal Polyps: hMLH1: –93G>A Variant Modifies Risk Associated with Smoking. The American Journal of Gastroenterology (AJG). 101 (6), 1313.  
[https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2006/06000/Mismatch\\_Repair\\_Polymorphisms\\_and\\_Colorectal.26.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2006/06000/Mismatch_Repair_Polymorphisms_and_Colorectal.26.aspx)

Yurgelun, M. Kulke, M et al. (2017, 01 Avril). Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. Journal Clinical Oncology. 35 (10), 1086-1095.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455355/>

## Z

Zhang, X et Li, J. (2013, 15 Février). Era of universal testing of microsatellite instability in colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol, 5 (2), 12-19.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613766/>

# WEBOGRAPHIE

---

**(Cancer Info, 2011) :** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

**(NCBI) :** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

**(AFM, 2010) :** <https://www.afm->

**(Hôpital de la Tour) :** <https://www.la-tour.ch/fr/cancer-du-colon-ou-cancer-colorectal>

**(ESMO) :** <https://www.esmo.org/content/download/19414/330434/file/Cancer-Colorectal-Guide-pour-Patients-RCT-ESMO.pdf>

**(Institut National du Cancer) :** <https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/>

**(Association HNPCC- Lynch) :** <http://www.hnpcc-lynch.com/>

## Annexe I

Tableau A : Stades Dukes et TNM (Fred T. Bosman, 2023)

Stade Dukes	Stade TNM	Stade AJCC	Fréquence (%)	Survie à 5 ans
A	T N0 M0	I	15	93
B	T1 N0 M0	I		
	T2 N0 M0	I		
C	T3 N0 M0	IIA	20	85
	T4 N0 M0	IIB	15	72
	T1,2 N1 M0	IIIA	10	83
D	T3,4 N1 M0	IIIB	10	64
	T1-4, N2 M0	IIIC	10	44
	T1-4, N1,2 M1	IV	20	8

**Stade de Dukes**

A. La tumeur infiltre la sous-séreuse, pas de métastases (ganglionnaires ou hématogènes)

B. La tumeur infiltre la *muscularis propria*, pas de métastases (ganglionnaires ou hématogènes)

C. Tumeur avec des métastases ganglionnaires, sans métastases hématogènes, tous les stades d'infiltration de la paroi confondus

D. La tumeur avec des métastases hématogènes, avec ou sans métastases ganglionnaires, tous les stades d'infiltration de la paroi confondus

**Stade TNM**

T1 La tumeur infiltre la sous-muqueuse

T2 La tumeur infiltre la *muscularis propria*

T3 La tumeur infiltre la sous-séreuse

T4 La tumeur infiltre les organes avoisinants ou la séreuse

N1 1-3 ganglions lymphatiques métastatiques

N2 Plus que 3 ganglions lymphatiques métastatiques

M0 Sans métastases hématogènes

M1 Avec métastases hématogènes

## Annexe II

**Tableau A :** Cancers du spectre étroit et spectre large associés au syndrome de Lynch (*Ziada, 2017*)

<b>Cancers du spectre Lynch étroit</b>	<b>Cancers du spectre Lynch élargi : ceux du spectre étroit + ceux ci-dessous</b>
Adénocarcinome colorectal	Cancer de l'ovaire.
Adénocarcinome de l'endomètre	Cancer de l'estomac
Adénocarcinome de l'intestin grêle	Cancer des reins et les voies biliaires
Cancer des voies urinaires excrétrices	Glioblastomes
	Des tumeurs cutanées (sébacées) : Muir-Torres et cérébrales Turcot:
	Cancer du pancréas Cancer du sein Cancer de la prostate

**Tableau B** : Critères d'Amsterdam établis par par l'International Collaborative Group (ICG-SL)

<b>Critères d'Amsterdam I (classique) (Vasen et al. 1991).</b>
<p>Il devrait avoir au moins 3 parents atteints de CCR ; tous les critères suivants doivent être présents :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. L'un doit être un parent au premier degré des 2 autres.</li><li>2. Au moins 2 générations successives doivent être touchées.</li><li>3. Au moins 1 CCR doit être diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.</li><li>4. La polypose adénomateuse familiale doit être exclue.</li></ol>
<b>Critères d'Amsterdam II (révisés) (Vasen et al. 1999)</b>
<p>Il doit y avoir au moins 3 parents atteints d'un cancer associé au HNPCC (CRC, cancer de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère ou du bassinet du rein).</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. L'un doit être un parent au premier degré des 2 autres.</li><li>2. Au moins 2 générations successives doivent être touchées.</li><li>3. Au moins un doit être diagnostiqué avant 50 ans.</li><li>4. La polypose adénomateuse familiale doit être exclue du ou des cas de CCR, l'échéant.</li><li>5. Les tumeurs doivent être vérifiées par un examen pathologique.</li></ol>

**Tableau C** : Critères d'Amsterdam établis par par l'International Collaborative Group (ICG-SL)

<b>Critères de Bethesda (Rodriguez. B, 1997)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Individus avec des cancers dans leur famille qui répondent aux critères d'Amsterdam.</li><li>2. Individus avec deux tumeurs en relation avec HNPCC, incluant les CCR synchrones, métachrones ou les cancers extra coliques associés.</li><li>3. Individus avec un CCR et un parent au 1<sup>er</sup> degré avec un CCR et/ou un cancer extra colique associés au HNPCC et/ou un adénome colorectal ; un des cancers diagnostiqué avant 45 ans et les adénomes avant 40 ans.</li><li>4. Individus avec un CCR ou de l'endomètre diagnostiqué avant 45 ans.</li><li>5. Individus avec un CCR du côté droit avec une structure histopathologique indifférenciée diagnostiqué avant 45 ans.</li><li>6. Individus avec un CCR avec un type cellulaire en bague à chaton diagnostiqué avant 45 ans.</li><li>7. Individus avec un adénome diagnostiqué avant 40 ans.</li></ol>
<b>Critères de Bethesda (révisés) (Umar. A, 2004)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Cancer colorectal diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.</li><li>2. Présence des tumeurs colorectales synchrones, métachrones ou d'autres tumeurs associées au HNPCC.</li><li>3. CCR avec une histologie MSI-H diagnostiqué chez les patients de moins de 60 ans.</li><li>4. CCR diagnostiqué chez un ou plusieurs parents au 1<sup>er</sup> degré avec des tumeurs en relation avec le HNPCC, avec des cancers diagnostiqué avant 50 ans.</li><li>5. CCR diagnostiqué chez deux parents, ou plus, du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré avec des tumeurs en relation avec un HNPCC indifféremment de l'âge.</li></ol>



## Annexe III

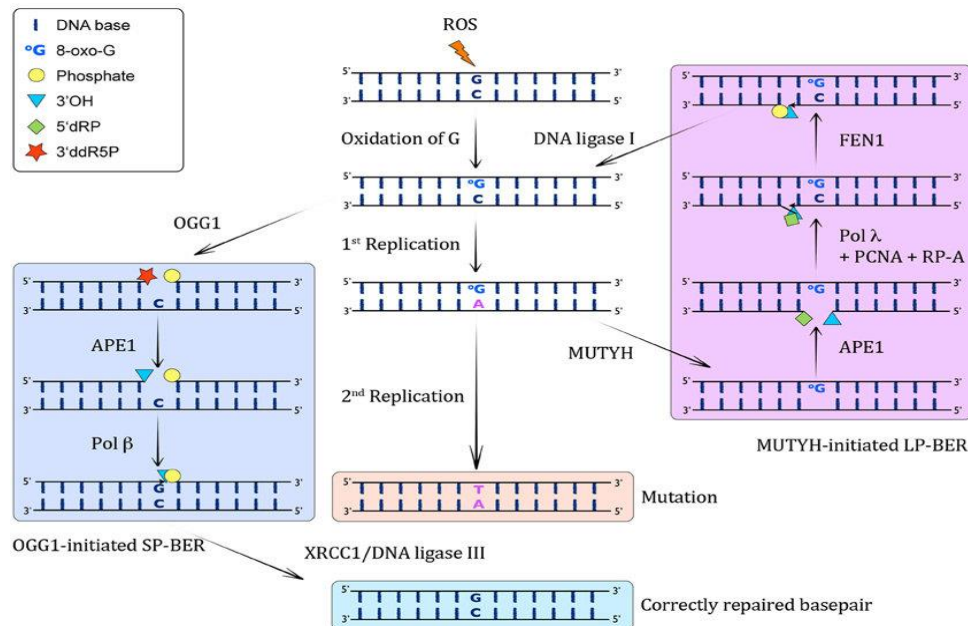
**Tableau A** : Identité et fonctions des protéines eucaryotes impliqué dans le MMR des erreurs de réplication chez

Protein E. coli	Homologues	Fonctions (Homologues)
MutS	MSH2-MSH6 (MutS $\alpha$ )  MSH2-MSH3 (MutS $\beta$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Répare les incompatibilités base-base et 1-2 bases IDL</li> <li>- Réparation de certains IDL monobase et IDL</li> </ul>
MutL	MLH1-PMS2 (yPMS1) (MutL $\alpha$ )  MLH1-MLH2 (hPMS1) (MutL $\beta$ )  MLH1-MLH3 (MutL $\gamma$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Matchmaker pour la coordination des événements de la liaison des mésappariements par les homologues de MutS à la synthèse de réparation de l'ADN</li> <li>- Endonucléase (PMS2)</li> <li>- Fonction inconnue de l'hétérodimère humain</li> <li>- Supprime certaines mutagenèses IDL chez la levure</li> <li>- Supprime certaines mutagenèses IDL Participe à la méiose</li> </ul>
MuH	Aucun	
Exo I, Exo X	EXO1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Excision de l'ADNdb</li> </ul>
ADN poly III	ADN pol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Synthèse de réparation précise</li> </ul>
ADN ligase	ADN ligase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scelle les entailles après l'achèvement de la synthèse d'ADN</li> </ul>

**Tableau B** : Classification des variants MMR selon les critères de InSIGHT (*Thompson et al, 2014*).

Classe de variants MMR	1	2	3	4	5
<b>Signification Clinique</b>	Non pathogène	Probablement non pathogène	Incertain	Probablement pathogène	Pathogène

**Figure 1** : BER initié par MUTYH des lésions A : 8-oxo-G (yann-vaï, 2009)



Lorsque les ROS attaquent l'ADN, elles conduisent à la formation de paires de bases C : 8-oxo-G par oxydation de G. Colonne de gauche : elles peuvent être reconnues par OGG1, qui excise le 8-oxo-G et incise le site AP résultant par  $\beta$ -élimination, donnant naissance à un résidu 3'ddR5P et un résidu 5'P. Ce phosphate de sucre 3' est ensuite éliminé par APE1, donnant un espace de 1 nucléotide avec un 3'OH et un 5'P. Par la suite, Pol  $\beta$  catalyse l'insertion d'un G en face du C de modélisation dans cette voie SP-BER, et la ligature par XRCC1 / ADN ligase I conduit à nouveau à la restauration d'un ADN double brin intact et correctement apparié en bases. Colonne du milieu : si les paires de bases C : 8-oxo-G ne sont pas reconnues avant la phase S par OGG1, ou si elles surviennent par oxydation en phase S, les Pols répliatifs incorporeront souvent un mauvais A opposé à 8-oxo-G, donnant lieu à des mésappariements A:8-oxo-G. Si ceux-ci ne sont pas corrects, un autre cycle de réplication conduira à une mutation de transversions CG  $\rightarrow$  AT. Colonne de droite : Les paires de bases A:8-oxo-G peuvent être reconnues par MUTYH, qui catalyse l'excision du mauvais A du 8-oxo-G opposé, conduisant à la formation d'un site AP. Ce site AP est ensuite traité par APE1, ce qui entraîne un écart de 1 nt avec les fragments 3'OH et 5'dRP. L'incorporation du C correct en face de 8-oxo-G et d'un nucléotide supplémentaire est réalisée par Pol  $\lambda$  en collaboration avec les cofacteurs PCNA et RP-A, effectuant ainsi un déplacement de brin du brin d'ADN en aval. FEN1 clive le lambeau 5', conduisant à un fragment 5' P, qui peut être ligaturé par l'ADN ligase I pour donner un C : 8-oxo-G intact contenant de l'ADN double brin. Ce C : 8-oxo-G est alors à nouveau substrat pour l'élimination médiée par OGG1 du 8-oxo-G (colonne de gauche).

# Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus incident au monde, et le deuxième cancer le plus mortel. En Algérie, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein. Il constitue actuellement un problème majeur de santé publique. Le CCR se présente sous deux formes, la forme sporadique et la forme héréditaires souvent liés à une prédisposition génétique héréditaire. La forme héréditaire est constituée de deux types, les CCR héréditaires polyposiques et ceux héréditaire non polyposiques.

La connaissance et la distinction entre ces formes héréditaires nécessitent une bonne compréhension des mécanismes moléculaire de chacune. Notre travail présente une description clinique et moléculaire plus récente de ces cancers héréditaires.

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ou le syndrome de Lynch (SL), est lié aux mutations germinales dans les gènes de réparation des mésappariements (MMR) de l'ADN.

Alors que la polypose adénomateuse familiale (PAF) est due à des mutations germinales du gène APC. Ils sont tous les deux caractérisés par un mode autosomique dominant. La polypose liée au gène MUTYH forme à transmission autosomique récessive

Ce travail a permis la réalisation d'une référence récente et approfondie pour soulever les points génétiques moléculaires dans la distinction entre les différentes formes de CCR héréditaires.

# ملخص

يعد سرطان القولون والمستقيم (CRC) ثالث أكثر أنواع السرطانات شيوعًا في العالم وثاني أخطر أنواع السرطان في الجزائر. الـ CRC هو ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعًا بعد سرطان الثدي. إنها حاليًا مشكلة صحية عامة كبيرة. يأتي CCR في شكلين، الشكل المتقطع والشكل الوراثي، مرتبط غالبًا باستعداد جيني وراثي.

يتكون الشكل الوراثي من نوعين: البوليبيات الوراثي CCRs و non-polyposis الوراثي. CRCs تتطلب المعرفة والتمييز بين هذه الأشكال الوراثية، فهم الآليات الجزيئية لكل منها.

يقدم عملنا، وصفا سريريا وجزيئيا حديثا لهذه السرطانات الوراثية.

سرطان القولون والمستقيم الوراثي بدون داء السلائل (HNPCC) أو متلازمة لينش، مرتبط بطفرات السلالة الجرثومية في جينات إصلاح عدم التطابق (MMR) من الحمض النووي.

في حين أن داء البوليبيات الغدي العائلي (FAP) ناتج عن طفرات السلالات الجرثومية لجين *APC*، كلاهما يتميز بوضع autosomique عامل وراثي مسيطر.

داء البوليبيات المرتبط بجين *MUTYH* هو شكل انتقال autosomique متكرر.

لقد جعل هذا العمل من الممكن إنتاج مرجع حديث ومتعمق لرفع النقاط الجينية الجزيئية في التمييز بين الأشكال الوراثية CCR المختلفة.

# Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, and the second most deadly. In Algeria, CRC is the second most common cancer after breast cancer. It is currently a major public health problem. CRC comes in two forms: sporadic and hereditary, often linked to an inherited genetic predisposition. The hereditary form comprises two types, hereditary polyposis CRC and hereditary non-polyposis CRC, and understanding and distinguishing between these hereditary forms requires a good understanding of the molecular mechanisms of each. Our work presents a more recent clinical and molecular description of these hereditary cancers. hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) or Lynch syndrome (LS), is linked to germline mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes. while familial adenomatous polyposis (FAP) is due to germline mutations in the APC gene. Both are autosomal dominant. Polyposis linked to the MUTYH gene forms autosomal recessive transmission.

This work has provided a recent, in-depth reference to raise molecular genetic points in distinguishing between the different forms of hereditary CRC.



Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BELDI Souheila Nadjat  
NEMER Ferial

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES FORMES HÉRÉDITAIRES DU CANCER COLORECTAL

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en *Génétique moléculaire*

### Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus incident au monde, et le deuxième cancer le plus mortel. En Algérie, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein. Il constitue actuellement un problème majeur de santé publique. Le CCR se présente sous deux formes, la forme sporadique et la forme héréditaires souvent liés à une prédisposition génétique héréditaire. La forme héréditaire est constituée de deux types, les CCR héréditaires polyposiques et ceux héréditaire non polyposiques.

La connaissance et la distinction entre ces formes héréditaires nécessitent une bonne compréhension des mécanismes moléculaire de chacune. Notre travail présente une description clinique et moléculaire plus récente de ces cancers héréditaires.

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ou le syndrome de Lynch (SL), est lié aux mutations germinales dans les gènes de réparation des mésappariements (MMR) de l'ADN.

Alors que la polypose adénomateuse familiale (PAF) est due à des mutations germinales du gène APC. Ils sont tous les deux caractérisés par un mode autosomique dominant. La polypose liée au gène MUTYH forme à transmission autosomique récessive

Ce travail a permis la réalisation d'une référence récente et approfondie pour soulever les points génétiques moléculaires dans la distinction entre les différentes formes de CCR héréditaires.

**Mots-clefs :** HNPCC, CCR, HÉRÉDITAIRE, POLYPOSE, PAF, MAP, SL.

**Président du jury :** Mme GHARZOULI Razika (MCA - UFMC 1).  
**Encadrant :** Mme ZIADA Hadia (MCB - UFMC 1).  
**Examineur :** Mme BOUDOKHANE Ibtissem (MCB - UFMC 1).