



Université de Djilali LIABES  
Faculté de médecine TALEB MOURAD  
département de médecine  
2 année médecine 2024/2025

# GENETIQUE DU CANCER

Dr HABBATI. H

Maitre assistante en histologie, embryologie  
et génétique cliniques

# I- INTRODUCTION :

- Le cancer est l'un des problèmes les plus fréquentes et les plus graves en médecine
- Il est devenu évident que pratiquement tous les cancers même en absence de composante héréditaire apparente résultent d'une mutation dans les cellules somatiques et que leur progression implique également l'expression d'une série de gènes
- La compréhension de la base génétique du cancer est largement due à l'application de la génétique moléculaire à l'analyse de formes variées des maladies cancéreuses

## II-Les étapes de la formation de la cellule cancéreuse

- La transformation maligne est le processus complexe par lequel des cellules cancéreuses se développent à partir de cellules saines. Elle comprend plusieurs étapes :
- **Initiation**
- **Promotion**
- **Propagation**

- **1- L'initiation :**

La première étape dans le développement d'un cancer est l'initiation, au cours de laquelle un changement du matériel génétique d'une cellule (mutation) la prépare pour qu'elle devienne maligne.

Une modification du matériel génétique de la cellule peut se produire **spontanément** par le biais d'un **événement aléatoire** ou **être provoquée** par l'exposition externe à une substance qui provoque un cancer (**cancérigène**).

## les cancérigènes:

- substances chimiques
- le tabac
- les virus
- les radiations et les rayons solaires.

- Toutes les cellules ne sont cependant pas également sensibles aux cancérogènes.
- En outre, toutes les personnes exposées à un cancérogène ne développent pas un cancer.
- Le risque dépend de nombreux facteurs  
ex : le degré d'exposition de la personne à ce cancérogène  
ou si la personne a une prédisposition génétique à un certain type de cancer.

## • 2- LA Promotion :

Les agents responsables, dits promoteurs, peuvent être des substances rencontrées dans le milieu extérieur ou certains médicaments comme les hormones sexuelles

Les promoteurs ne sont pas, en eux-mêmes, la cause directe du cancer. Cependant, ils permettent à la cellule qui a subi l'initiation de devenir cancéreuse.

pendant laquelle:

- la synthèse d'ADN est augmentée.
- une surproduction de prostaglandines, oncoprotéines , de facteurs de croissance
- La transduction du signal est augmentée par l'activation de protéines G membranaires.
- L'activité métabolique des cellules transformées est altérée.
- Les cellules tumorales se multiplient de façon incontrôlée.



- Certains cancérigènes sont suffisamment puissants pour ne pas avoir besoin des promoteurs pour induire un cancer.
- Par exemple, **les rayonnements ionisants** (utilisés pour les examens radiologiques et produits dans les centrales nucléaires et lors des explosions de bombes atomiques) peuvent entraîner toutes sortes de cancers.

## • 3- La Propagation

Un cancer peut se développer (envahir) directement dans le tissu environnant ou se propager dans des tissus ou organes adjacents ou éloignés.

La maladie peut également se propager à travers le système lymphatique, ce qui est typique dans le cas des carcinomes.

Ex : un cancer du sein se propage en général dans les ganglions voisins de l'aisselle. Ce n'est que par la suite qu'il se propage dans des sites éloignés.

- La tumeur peut aussi se propager par l'intermédiaire du réseau sanguin. Ce type de propagation est typique des sarcomes.

## Caractères morphologiques de la cellule cancéreuse :

c'est une somme de modifications cytologiques qui sont la base du diagnostic du kc.

# 1- Modifications du noyau :

constituent la dyscaryose.

- Augmentation de la taille, le rapport nucléo cytoplasmique est élevé (N/C). le noyau peut être monstrueux, bourgeonnant.
- La membrane nucléaire est épaisse, irrégulière.
- Augmentation du nombre des noyaux.
- Augmentation du nombre des nucléoles.
- Mitoses anormales, nombreuses.
- Anomalies chromosomiques: à type de : Délétion, Translocation

## 2- Modification du cytoplasme :

- Augmentation du rapport N/C.
- Basophilie du cytoplasme (richesse en ribosome).
- Disparition des caractères différenciés.

### 3- Modification de la membrane cellulaire :

- Modification des constituants : glyco lipidiques et glyco protéiques.
- Modification des caractères antigéniques des constituants membranaires et acquisition d'antigène de surfaces absentes des cellules normales.

# Les caractères biologiques :

- **1- Sécrétion anormales :**

- Molécules de type embryonnaire:  
ex : Alphafoeto-protéine : dans le kc du foie.
- Substance polypeptidiques, à propriété hormonale et protéique:  
ex : ACTH,FSH,LH
- Sécrétion d'enzymes: ex : PSA dans le kc prostatique.



- **2- Perte de l'adhésivité :**

diminution de la quantité de cadhérine E, qui est une molécule d'adhésion intercellulaire.

### **3- Perte de l'inhibition de contact :**

En culture, le contact des cellules entre-elles stoppe les mitoses. Dans les cellules cancéreuses, ces cellules continuent à se multiplier et se chevauchent entraînant une pluri stratification.

- **4- Agressivité :**

des cellules cancéreuses vis-à-vis des cellules normales.

- **5- Caractère éternel.**

- **6- Sécrétion de substances polypeptidiques :**

substances protéolytiques permettant de détruire les structures tissulaires

# Cancers sporadiques et cancers héréditaires

Si le cancer est le plus souvent une maladie génétique somatique, de présentation sporadique, environ 5 % des cancers correspondent à de véritables maladies héréditaires se transmettant selon un mode mendélien

# Les cancers héréditaires

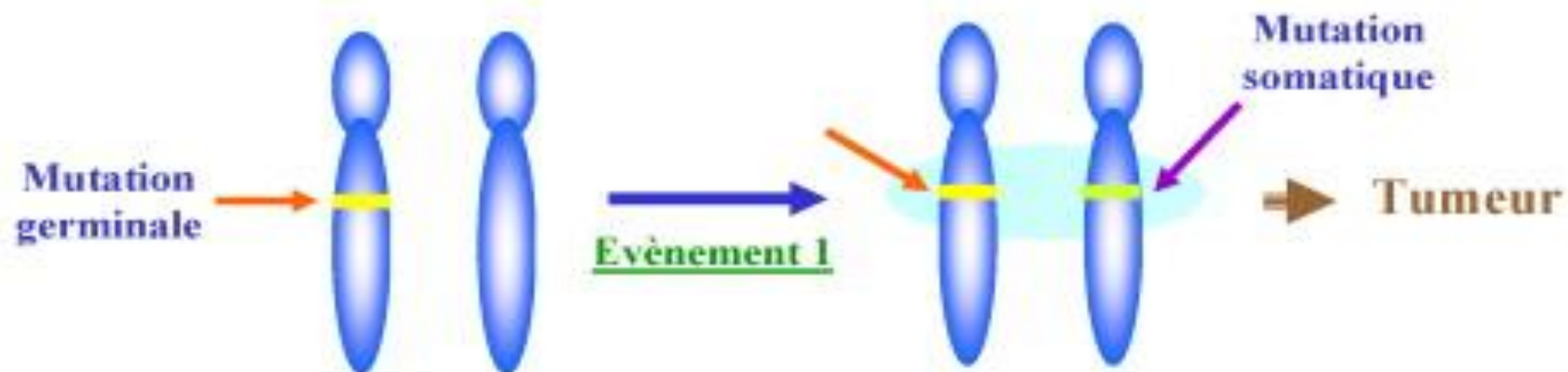
- résultent d'altérations constitutionnelles ou germinales  
= c'est-à-dire présentes dans toutes nos cellules
  - transmises de génération en génération.
  - se transmettent le plus souvent selon un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète et plus rarement selon un mode autosomique récessif

- Les altérations constitutionnelles à l'origine des formes mendéliennes de cancer ont pour effet commun de provoquer différents types d'instabilité génétique qui favoriseront la survenue d'altérations somatiques secondaires
- le cancer héréditaire est la résultante d'altérations constitutionnelles suivies d'altérations somatiques

# les cancers sporadiques

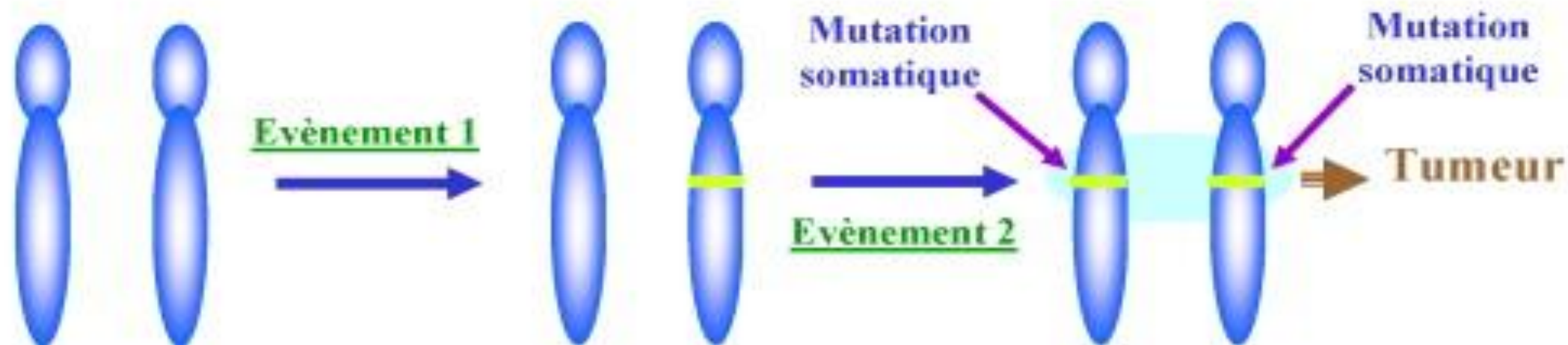
- résultent de l'accumulation séquentielle d'altérations somatiques
- une fraction significative de cancers sporadiques de survenue particulièrement précoce pourrait résulter de mutations de novo
- En règle générale, ce sont les mêmes gènes qui sont impliqués dans les cancers sporadiques et les cancers héréditaires. Le plus souvent, la différence n'est ni le gène ni le type d'altération, mais le niveau de survenue de l'altération constitutionnelle ou somatique

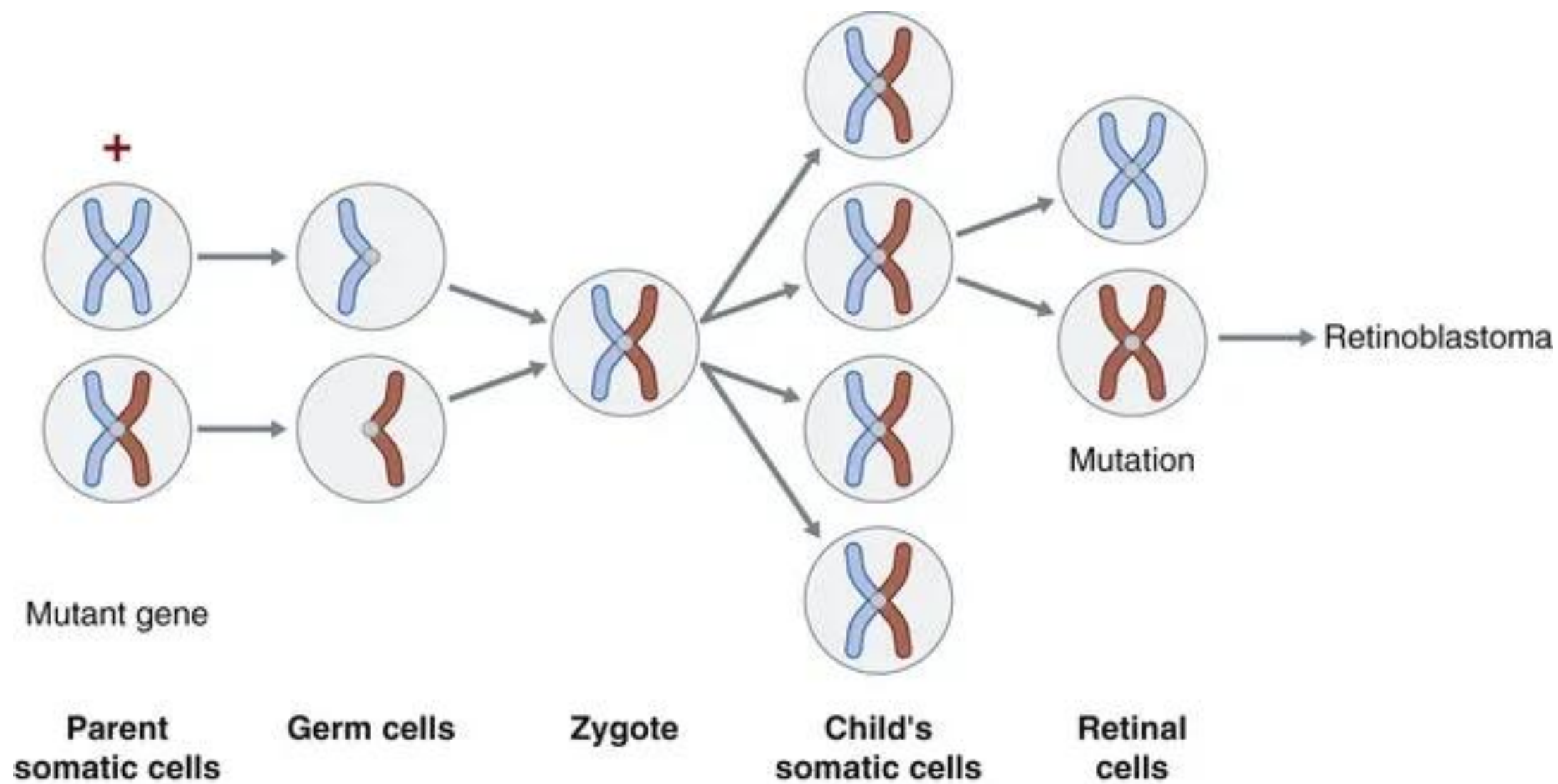
## Cancer héréditaire



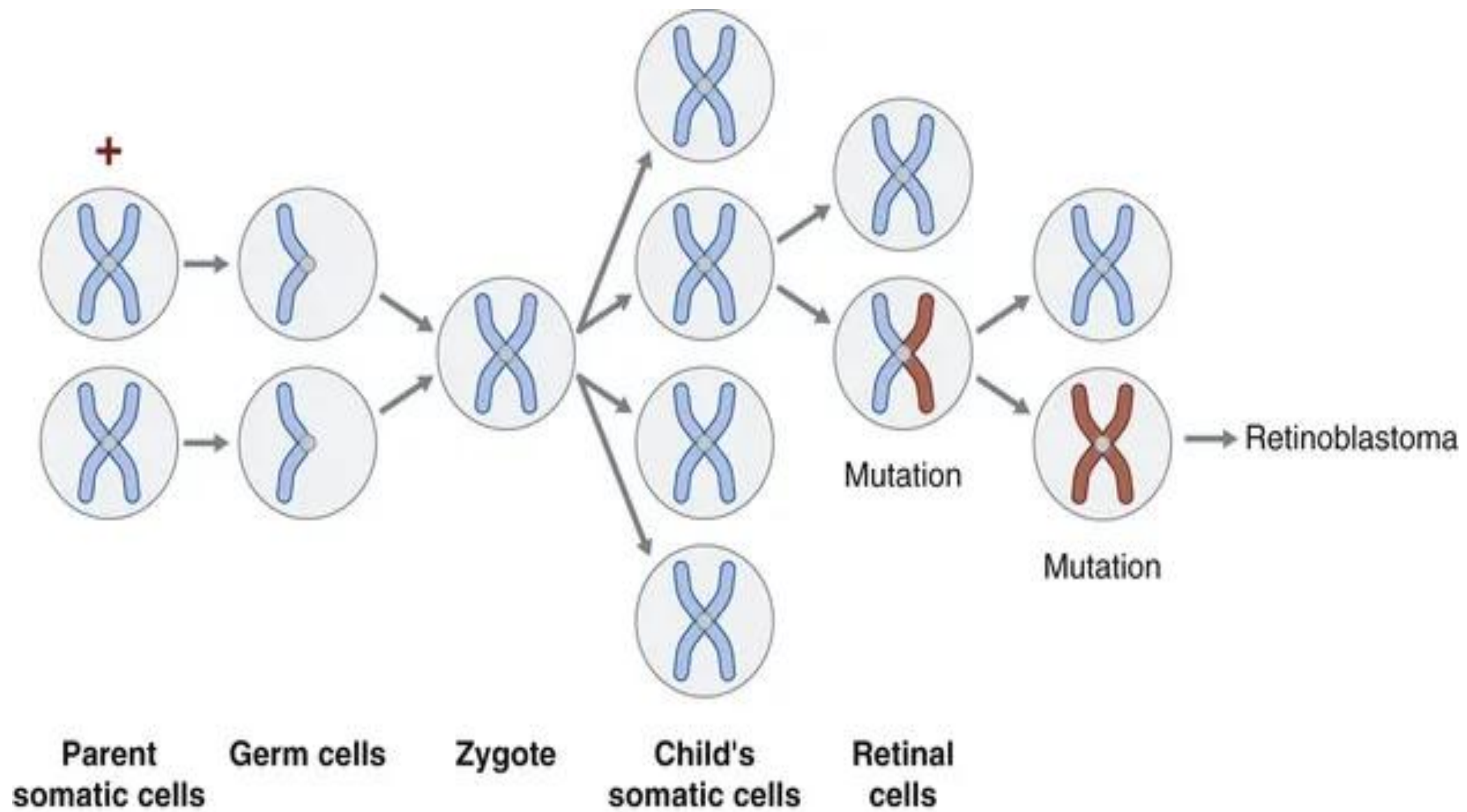
---

## Cancer sporadique









# III-Les bases moléculaires de la transformation maligne

- Les altérations géniques à l'origine de la transformation maligne sont dues à deux types de gènes :
  - les oncogènes
  - les gènes suppresseurs de tumeur
- Les deux types ont des effets opposés au cours de la carcinogénèse

- Les oncogènes facilitent la transformation maligne
- Les gènes suppresseurs des tumeurs empêchent le développement de la tumeur

# Les oncogènes

- Se sont des gènes qui affectent le développement de la cellule normale



production d'une protéine anormale ou quantité excessive  
d'une protéine Normale ( surexpression )



la cellule dans laquelle le changement survient subit une croissance  
incontrôlée et éventuellement devient maligne

- La plupart des oncogènes sont des formes mutées ( activées ) de gènes normaux appelées **proto-oncogènes** qui sont impliqués dans le contrôle de la prolifération et la différenciation cellulaire

**codant pour**

des protéines intervenant à toutes les étapes de la transduction du signal

Facteurs de croissance

récepteurs transmembranaires

protéines cytosoliques et facteurs de transcription

- ***Les mutations activatrices des proto-oncogènes ont pour conséquence biologique une activation permanente conduit à :***
- une entrée en cycle cellulaire inappropriée
- les mécanismes de réparation de l'ADN étant rapidement dépassés
- une instabilité génétique à l'origine d'altérations géniques secondaires.

- La mutation est un mécanisme parmi plusieurs qui peuvent conduire à une activation d'un proto-oncogène

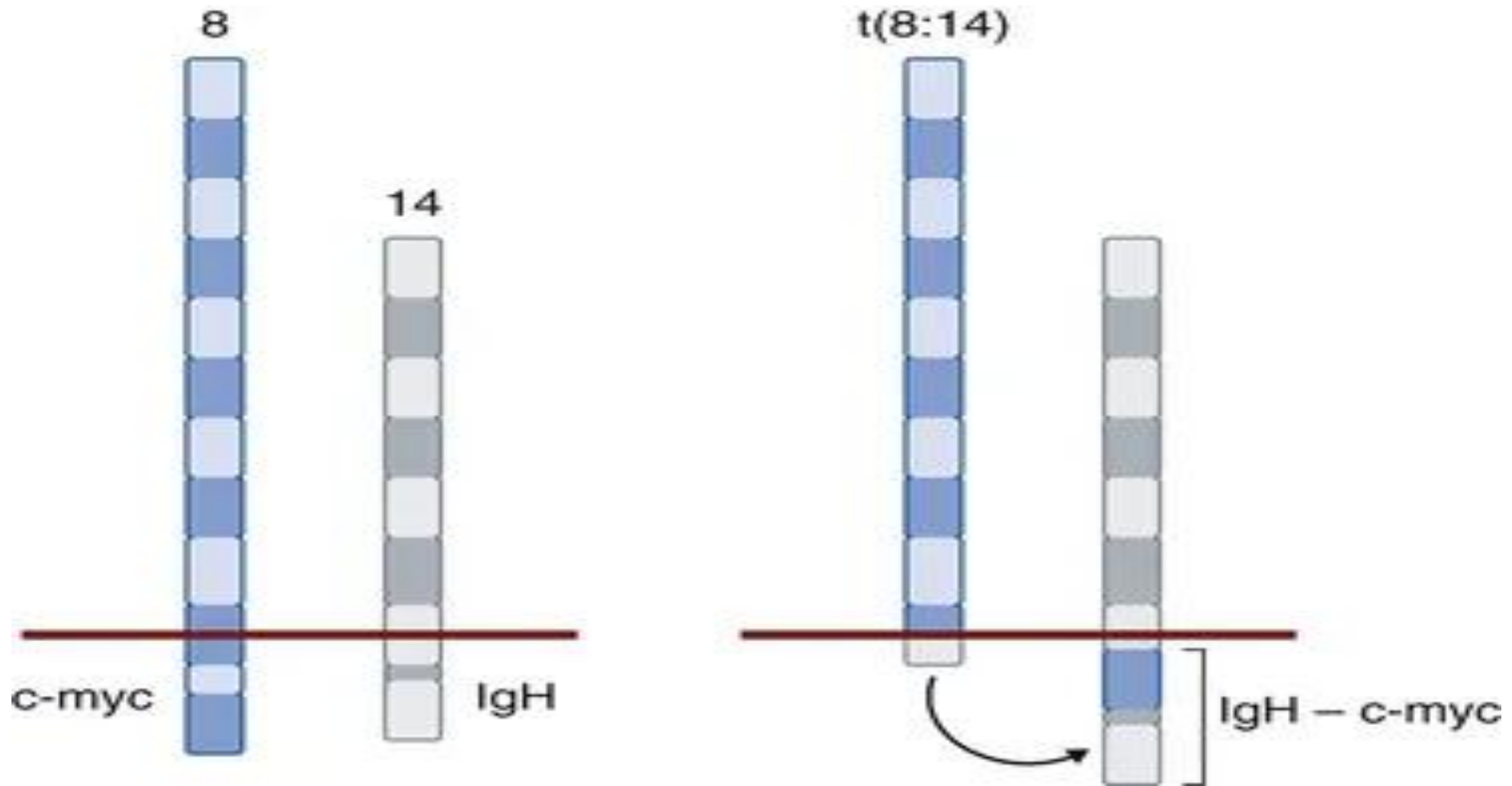
## ➤ LE Réarrangement chromosomique

- Les réarrangements chromosomiques peuvent aboutir  
*à la sur-expression d'un gène par juxtaposition de ce gène près  
d'une région activatrice de la transcription( translocation )  
( oncogène et un gène activateur )*

EX: réarrangement chromosomique t(8,14)

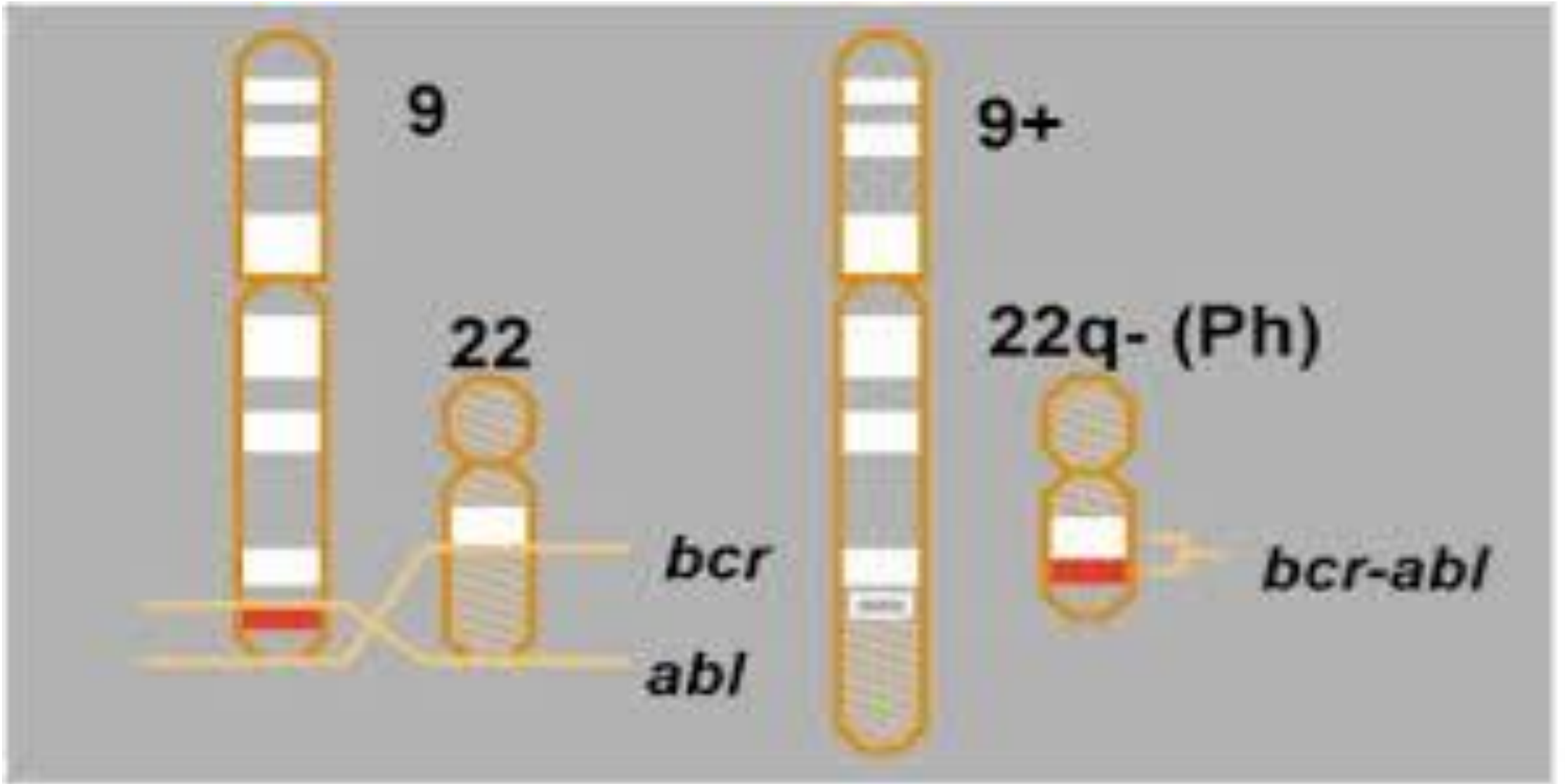
observé dans les lymphomes de Burkitt qui place le gène c-myc  
(facteur de transcription) à proximité de régions régulant l'expression  
des gènes d'immunoglobulines (IgH).





Réarrangement chromosomique dans les lymphomes de Burkitt

- réarrangements chromosomiques *aboutissant à la formation d'un gène hybride = à une protéine hybride (protéine de fusion) hyperactive.*
- C'est le cas de **la translocation t(9,22)**
- observée dans **la leucémie myéloïde chronique**
- aboutit à la protéine de fusion Bcr-Abl ayant une forte activité tyrosine kinase comparée à la protéine Abl seule, qui est un intermédiaire de la signalisation cellulaire.



Réarrangement chromosomique dans la LMC

# *Les virus*

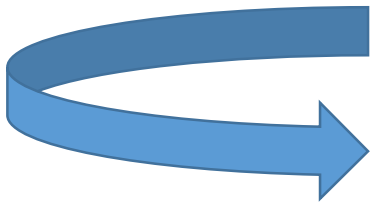
- *Le génome viral peut s'intégrer près d'un gène régulateur de la cellule hôte et aboutir à un gène et à une protéine hybride.*
- Ex : le virus à ADN de l'hépatite B peut s'intégrer près du récepteur à l'acide rétinoïque (facteur de transcription RAR) et altère son activité, aboutissant à un cancer du foie ou hépatocarcinome.

## ➤ L'amplification génique

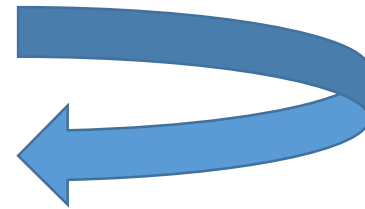
- un processus rare voire inexistant dans la cellule normale
- à une duplication d'un gène en plusieurs exemplaires, aboutissant à une sur-expression de ce gène
- fréquents dans les cellules cancéreuses =  
détection des segments d'ADN amplifiés ( mécanisme mal connu )



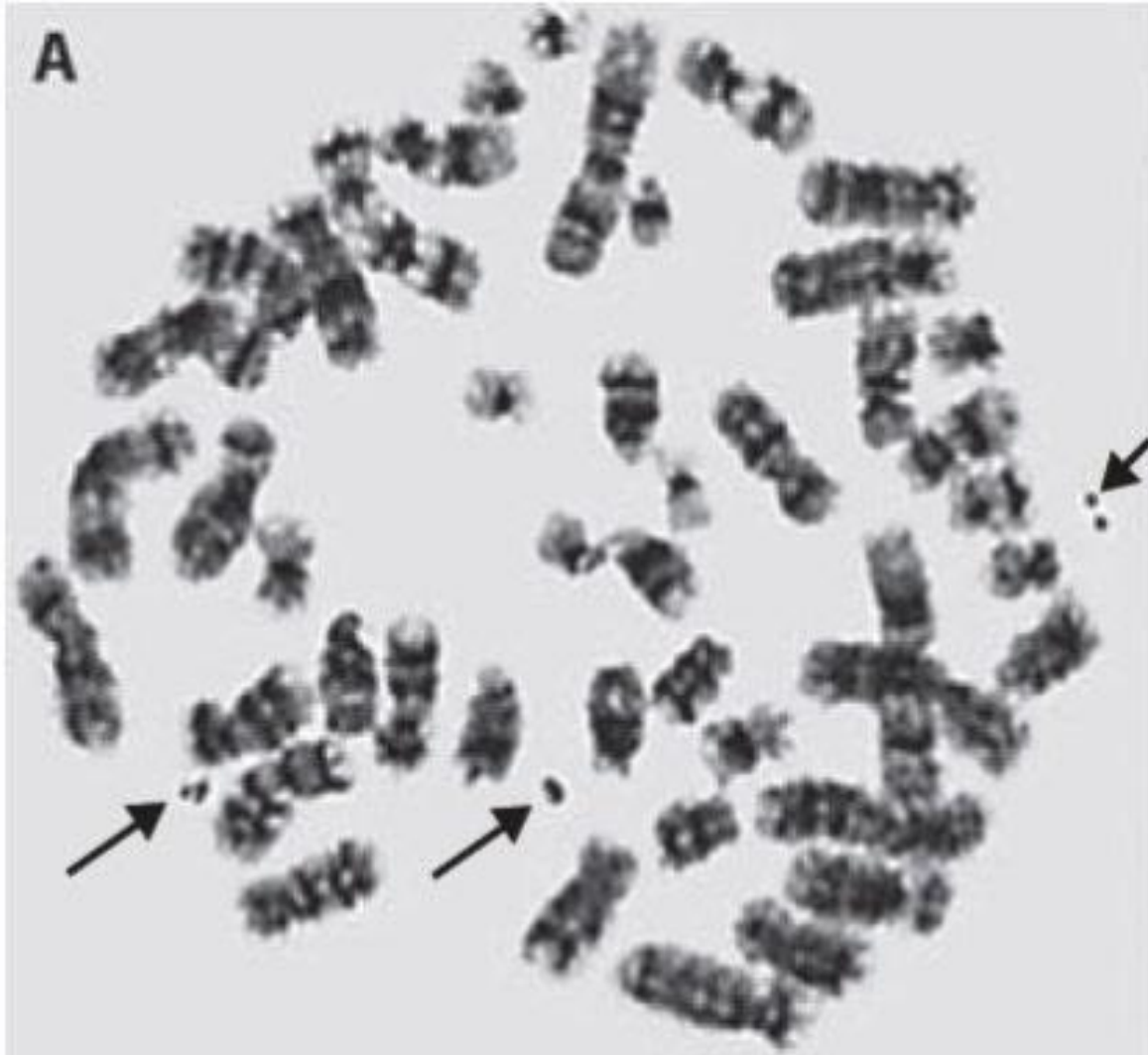
deux mécanisme



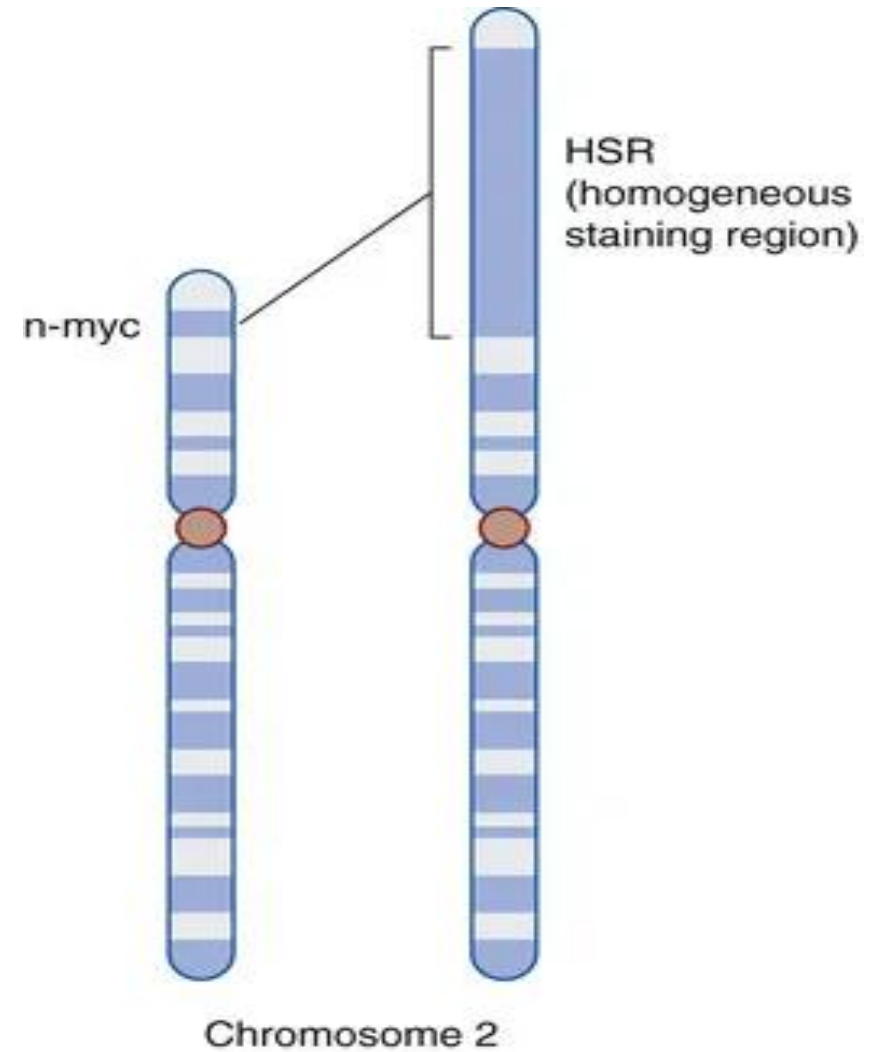
**les doubles minutes**  
**( tres petits chromosome )**  
**accessoires**



**les régions qui se colorent**  
**de façon homogène HSR**  
**( Homogenous staining region)**



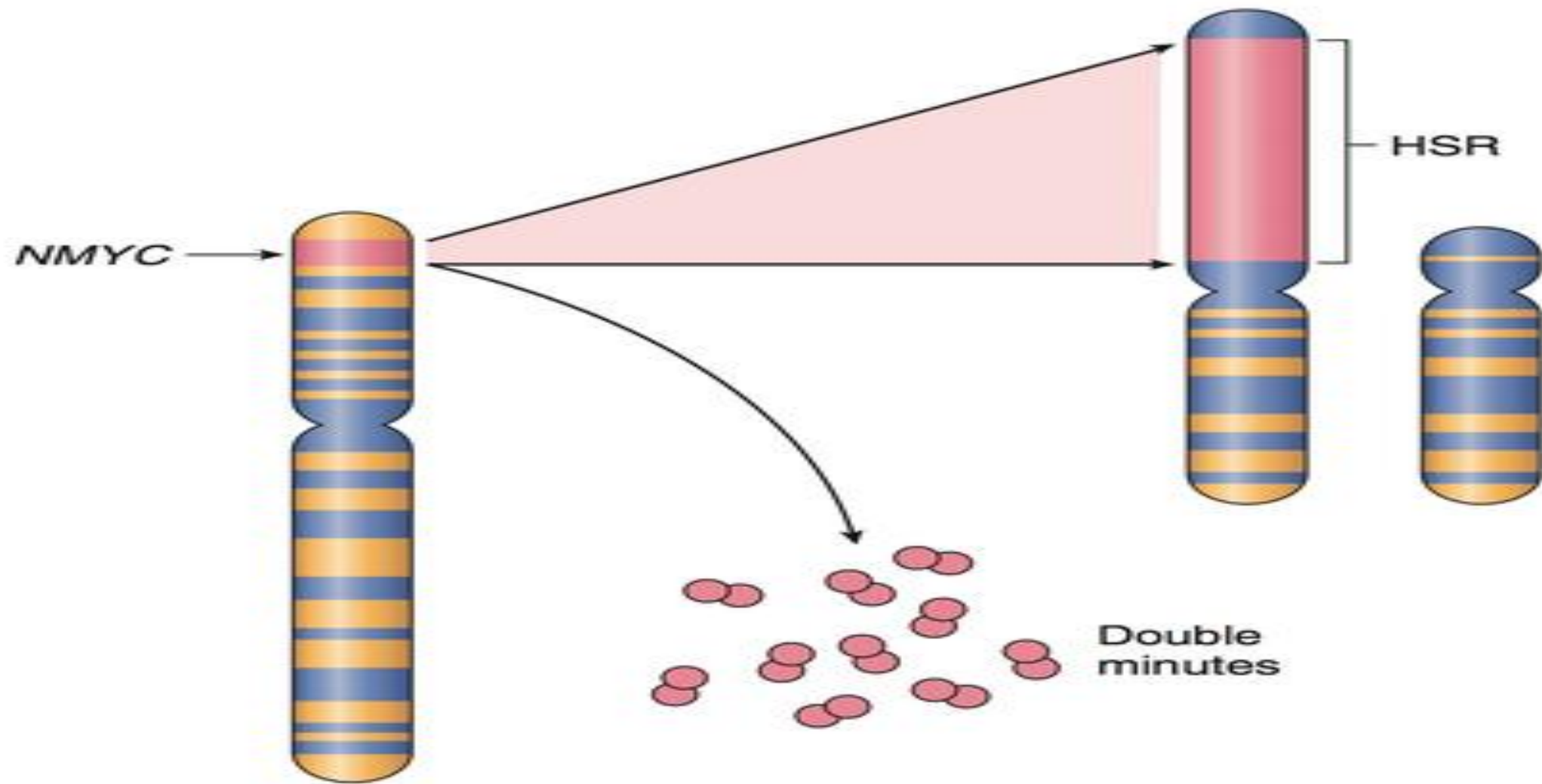
Double minute



Amplification du gène n-myc sur le chromosome 2 dans le neuroblastome

- Les régions amplifiées contiennent des copies additionnelles de proto-oncogènes qui modifient la croissance cellulaire

Ex : dans le neuroblastomes on peut dénombrer jusqu' à 1000 copie gène n-myc



**Figure 5–15** Amplification of the *NMYC* gene in human neuroblastoma. The *NMYC* gene, present normally on chromosome 2p, becomes amplified and is seen either as extrachromosomal double minutes or as a chromosomally integrated homogeneous-staining region (HSR). The integration involves other autosomes, such as 4, 9, or 13.



**NB :**

*Un proto-oncogène transformé tumorigène agit comme **un allèle dominant** , il suffit qu'un **seul proto-oncogène** soit muté dans la cellule pour que le phénotype de celle –ci devienne malin*  
*en plus*

***Les oncogènes** sont responsable du potentiel d'envahissement des tissus voisins par **la formation des métastases** ainsi **la résistance au Traitement***

*En générale il faut **plusieurs oncogènes** pour que se produise **la transformation maligne***

# Les gènes suppresseurs des tumeurs

- Se sont des gènes normaux de la cellule agissant sur la régulation du cycle cellulaire et sur la différenciation des cellules
- À l'état normal ils inhibent la croissance anormale et la transformation maligne
- C'est l'absence ou bien l'inactivation du gène qui Contribuent à la malignité seulement lorsque la fonction des deux allèles est perdue (altérations des 2 allèles)

**les oncogènes agissent comme des gènes dominants**

**les gènes suppresseurs des tumeurs considérés comme des gènes récessive**

Différents mécanismes aboutissent à cette  
double inactivation:

## *Les mutations inactivatrices*

- les gènes suppresseurs de tumeurs ou tumor suppressor genes regroupent deux catégories :

**les gènes gatekeepers (littéralement « gardiens de porte »)**

**les gènes caretakers (« aides-soignants »).**

# Les gènes gatekeepers

- codent pour des protéines assurant le rôle de points de contrôle entre les différentes phases du cycle cellulaire : G1, G2, S et M.
  - dans une cellule normale, le passage d'une phase à la suivante exige que la phase soit correctement achevée afin de prévenir le risque d'une instabilité génétique.
- Les mutations inactivatrices des gènes gatekeepers ont pour conséquence biologique :
- **une dérégulation du cycle cellulaire**
  - **une dérégulation de la cascade de transduction**
  - **une instabilité génétique**

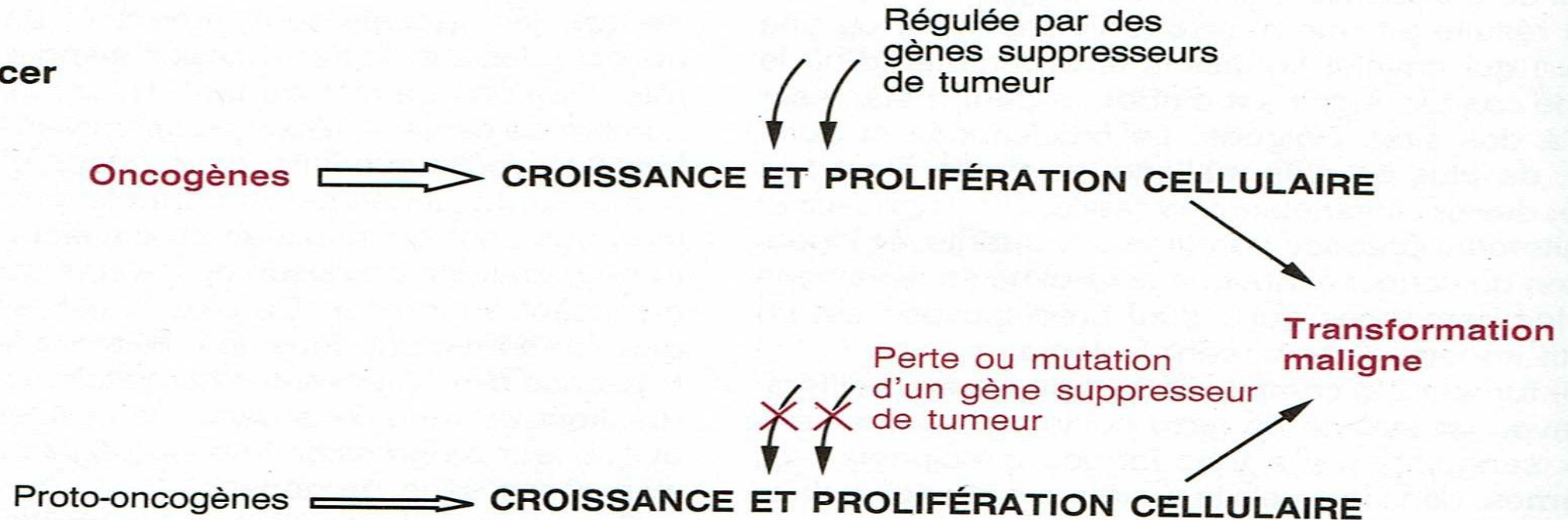
# Les gènes caretakers

- codent pour les protéines intervenant dans les différents systèmes de réparation de l'ADN :
  - 1 .correction des bases mal appariées résultant d'erreurs de la réplication
  - 2 .réparation des cassures d'ADN double brin par recombinaison homologue
  - 3.réparation par excision des bases
- Les mutations inactivatrices des gènes caretakers provoquent **différents types d'instabilité génétique qui faciliteront la survenue d'autres altérations oncogéniques.**

**Normal**



**Cancer**



# LES MECANISMES DE L'ONCOGENESE

# *Les délétions*

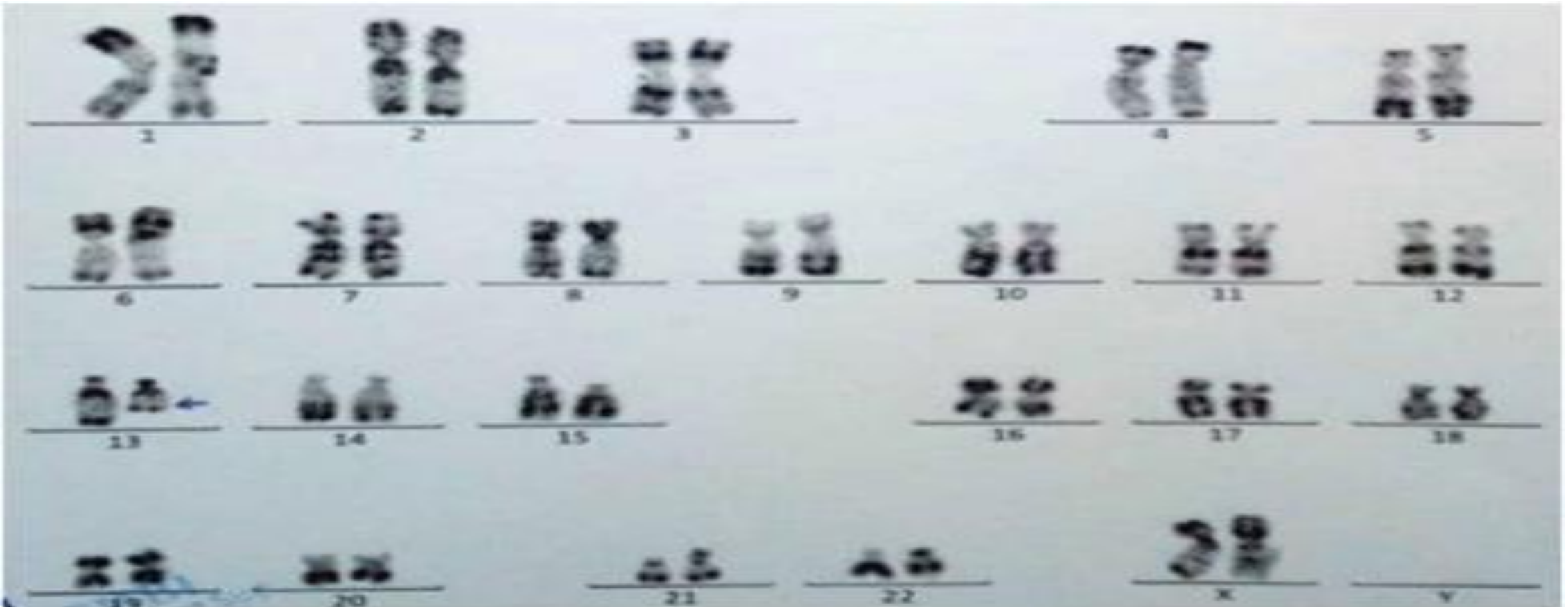
La perte d'un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs, notamment via des délétions chromosomiques, peut entraîner l'inactivation du gène.

- EX : Le rétinoblastome est une tumeur maligne de l'œil qui se développe à partir de cellule embryonnaire de la rétine
- Le gène RB1 : gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 13 code pour une phosphoprotéine pRB qui joue un rôle clé dans le contrôle de la prolifération cellulaire

**= sa mutation ou inactivation entraîne le rétinoblastome**



Les cellules tumorales présentent une mutation homozygotes causée par une délétion de la bande 13q14 du chromosome 13



# *Les modifications épigénétiques*

- Les modifications épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN, peuvent inhiber l'expression des GST sans altérer la séquence génétique elle-même.

*anomalies lors de la mitose :*

*non disjonction des chromosomes avec perte  
d'un chromosome*

# Les autres facteurs

- **Environnement** = exposition aux carcinogènes
- **Les radiations ionisantes** ex : bombardement HIROCHIMA  
NAGASAKI= leucémie

**Les carcinogènes chimiques** ex carcinogènes industrielles et les produits toxiques

# Les gènes de prédisposition à différents cancers

Une des observations surprenantes en ce qui concerne la progression de la tumeur est que

***la perte ou l'inactivation du même gène peut contribuer au développement de plusieurs cancer***

**le gène de la p53 sur le bras court du chromosome 3 est perdu ou anormal dans :**

- les kc sporadiques du poumon et du sein

**Le gène RB1 du rétinoblastome est perdu ou muté dans**

- presque la Totalité des cas de kc à petites cellules du poumon
- un grand nombre d'autres kc du poumon

# Les critères d'indication de dépistage d'un kc héréditaire

Quel que soit le type de cancer, trois éléments chez un(e)patient(e) sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer

# 1-la précocité de survenue du cancer

- La majorité des cancers héréditaires se développent avant l'âge de 51 ans et même s'il existe une variabilité même intrafamiliale dans les âges au diagnostic, il existe le plus souvent dans les familles atteintes de formes mendéliennes de cancer des cas précoces



## 2-l'histoire familiale

- La majorité des formes mendéliennes de cancer résultant de mutations transmises, il existe le plus souvent une histoire familiale dense.
- La pénétrance incomplète, à l'origine de sauts de génération, impose de prendre en considération les antécédents de cancer non seulement au niveau des apparentés du premier mais aussi du deuxième degré

### 3-le développement de plusieurs tumeurs primitives.

- Les patient(e)s présentant une mutation constitutionnelle prédisposant au cancer ont un risque élevé de développer plusieurs tumeurs primitives indépendantes puisque la mutation est présente dans toutes les cellules de l'organisme

# NB :

- Il est à noter que le vieillissement de la population permet d'observer chez les personnes âgées qui étaient indemnes de cancer, à partir de 70–80 ans
- Ces cancers tardifs résultent très probablement d'altérations épigénétiques associées à l'âge.
- Par conséquent, le développement de plusieurs tumeurs primitives multiples est un critère évocateur d'une forme mendélienne de cancer, à condition que la première soit survenue avant l'âge de 51 ans

# Conclusion

Cette triade

- précocité
- histoire familiale
- Développement de tumeurs primitives multiples

est la règle essentielle que doit retenir tout médecin pour envisager une forme héréditaire de cancer et adresser le patient vers une consultation spécialisée d'oncogénétique

**MERCI POUR  
VOTRE ATTENTION**