

Avant-propos

Un problème de santé publique

Sylviane Olschwang, Daniel Birnbaum

► Le cancer colorectal est, par sa fréquence et sa gravité, un problème de santé publique. Le risque au cours de la vie est de 4 %, et la survie après intervention chirurgicale de 50 % à 5 ans. En cas de cancer colique de stade II, soit un tiers des patients, la chimiothérapie adjuvante n'est pas habituellement proposée alors que plus de 20 % développent une maladie métastatique. Par ailleurs, lorsque le cancer colo-rectal se développe avant 45 ans, il apparaît comme une maladie d'emblée agressive ; bien que présentant quelques subtiles caractéristiques morphologiques, elles ne sont pas suffisantes pour en faire des marqueurs pronostiques.

L'étude de la carcinogenèse a révélé plusieurs voies, en faible proportion favorisées par la constitution génétique, faisant intervenir des mutations somatiques sur de multiples gènes, notamment l'inactivation alternative de gènes suppresseurs de tumeurs (*APC* et *MMR*) et l'activation de l'oncogène *KRAS* dans les étapes d'initiation, l'inactivation somatique des voies p53 et TGF- β dans la transformation maligne des adénomes. Aucune altération génétique acquise n'a cependant été associée de manière certaine à l'évolution pronostique, à l'exception de l'inactivation du gène *APC*, dont l'explication biologique est peu documentée. Le processus métastatique, qui est un élément décisif de l'évolution tumorale, est donc déterminé précocement. Des études combinées et supervisées du génome et du transcriptome des cancers coliques sont susceptibles d'apporter des éléments nouveaux importants dans l'identification des acteurs du processus métastatique.

Les progrès dans le dépistage et la chimioprévention ont démontré leur capacité à augmenter la guérison et à réduire l'incidence, mais le cancer colorectal reste la seconde cause de mortalité par cancer dans les pays occidentaux, après les cancers liés au tabagisme. Des améliorations continues de l'évaluation pronostique, à travers une modification progressive des classifications histologiques, ainsi que de nombreux essais thérapeutiques, ont permis d'augmenter significativement la survie. Les dernières années ont permis des avancées majeures dans l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques. De nouveaux agents dirigés contre des cibles intracellulaires ont vu le jour et leur utilisation donne des résultats très encourageants, en permettant dès à présent d'augmenter le taux de guérison des maladies peu avancées et la survie des maladies évoluées. Les chimiothérapies conventionnelles, en association avec un anti-EGFR, ont effectivement un effet synergique sur l'inhibition de la croissance cellulaire. Des résistances ont néanmoins été observées, en particulier en cas de mutations activatrices de l'oncogène *KRAS*, qui active vraisemblablement une voie de prolifération alternative. D'autres gènes de la voie de signalisation de l'EGF sont susceptibles d'influencer la réponse aux anti-EGFR et des recherches sont activement menées dans cette direction.

Enfin, une petite dizaine de syndromes de prédisposition majeure au cancer ont été identifiés, qui rendent compte d'environ un tiers des agrégations familiales ou individuelles, et plusieurs milliers de tests prédictifs sont chaque année réalisés en France, qui permettent d'adapter les modalités de dépistage à chaque situation individuelle. Très récemment, des études nouvelles, appelées études d'asso-

ciation, ont de plus permis d'identifier plusieurs locus de susceptibilité mineure au cancer colorectal. La génétique multifactorielle présente une difficulté par rapport à la génétique classique, telle qu'on l'entendait jusqu'à présent, qui était une génétique de type monogénique, la plupart du temps très pénétrante, à savoir que la présence d'une altération génétique avait la plupart du temps une traduction phénotypique. Dans le domaine du cancer, la plupart des prédispositions connues se transmettent sur le mode dominant, si bien que l'étude des structures familiales a permis d'envisager des études paramétrées, qui ont elles-mêmes permis d'identifier les gènes responsables. Dans l'hérédité multifactorielle, on cherche des gènes selon deux paramètres : la fréquence de l'allèle « à risque », qui varie de 0 à 1, et le niveau de risque par rapport au risque normal, qui diffère de 1 selon la probabilité de l'allèle à augmenter, par sa présence, l'apparition du phénotype. L'utilisation de cette méthode et le développement de projets visant à caractériser les risques évolutifs dans leur ensemble nécessitent l'étude d'un nombre très important de patients, et plusieurs projets nationaux coordonnées sont sur le point de voir le jour en France, qui permettront d'aborder ce sujet de différentes manières complémentaires. Les études d'association, même si les retombées sur le plan prédictif et préventif ne sont pas immédiates, sont importantes sur le plan cognitif, car elles apportent de nouveaux moyens d'explorer les risques et les mécanismes d'apparition du cancer et permettront très certainement à court terme une dissection précise des différentes voies biologiques de la tumorigenèse.

Le cancérpôle PACA a proposé une journée¹ de recherche thématique dans le cadre des activités de l'axe « Génomique Descriptive ». Le programme scientifique intégrait l'ensemble des objectifs de l'axe et présentait l'utilisation des technologies à haut débit pour décrypter les mécanismes complexes de la cancérogenèse. Les conférenciers ont exposé des aspects très prometteurs de la recherche en cancérologie, en brossant le panorama complet de ses applications au cancer colorectal, du mécanisme moléculaire dans la cellule tumorale au risque de l'individu. ♦

A problem of public health

S. Olschwang, D. Birnbaum

Centre de Recherches en Cancérologie de Marseille
Institut Paoli-Calmettes - UMR 891 Inserm
Laboratoire d'Oncologie Moléculaire,
et Université de la Méditerranée
27, boulevard Lei Roure, 13009 Marseille, France.
sylviane.olschwang@inserm.fr

TIRÉS À PART

S. Olschwang

¹ Théâtre du Golfe de La Ciotat - 13 juin 2008.