

Avis scientifique sur la méthode
de dépistage pathologique
« Genotyping PathFinder TG »

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Avis scientifique sur la méthode de dépistage pathologique « Genotyping PathFinder TG »

Direction des risques biologiques,
environnementaux et occupationnels
Direction de la toxicologie humaine

Juin 2007

AUTEURS

Gaétan Carrier
Médecin-conseil
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Pierre Ayotte
Toxicologue
Direction de la toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

SECRETARIAT

Diane Bizier Blanchette
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 1^{er} TRIMESTRE 2009
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-55152-2 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-55153-9 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2009)

TABLE DES MATIÈRES

1. CONTEXTE	1
2. RÉSUMÉ DE LA MÉTHODE DE DÉPISTAGE PROPOSÉE PAR REDPATH INTEGRATED PATHOLOGY TG.....	2
3. BASES SCIENTIFIQUES SOUS-TENDANT L'APPLICATION DE CETTE MÉTHODE POUR DÉPISTER LES CAS DE CANCER INDUITS PAR LE TCE.....	3
4. EXPOSITION AU TCE, CANCER DU REIN ET MUTATIONS DU GÈNE VHL.....	5
4.1. Études épidémiologiques	5
4.2. Études expérimentales	6
4.3. Étude clinique	7
5. AUTRES CANCERS ASSOCIÉS AU TCE	8
6. CONCLUSION.....	9
7. RECOMMANDATIONS	11
8. RÉFÉRENCES	12
ANNEXE 1 NOMENCLATURE DU CARYOTYPE HUMAIN	13

1. CONTEXTE

Le présent avis est rédigé afin de répondre à la demande que le docteur Henri Prud'Homme, coordonnateur de l'équipe Santé et environnement à la Direction régionale de santé publique de la Capitale-Nationale adressait, le 27 novembre 2006, au docteur Marc Dionne, directeur scientifique de la Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels de l'Institut national de santé publique du Québec. Il requiert le support conseil de l'Institut pour l'assister à la préparation d'un avis demandé par le maire de la municipalité de Shannon, monsieur Clive Kiley, relativement à une méthode de dépistage visant à identifier des cas de cancer qui seraient causés par une exposition environnementale au trichloroéthylène (TCE).

Depuis quelques années, on a découvert que la nappe phréatique d'où provenait une bonne partie de l'eau potable consommée par les résidants de la municipalité de Shannon est contaminée par le TCE. La population de Shannon craint que cette contamination ait pu engendrer des problèmes de santé, et surtout s'inquiète de l'impact que l'exposition au TCE pourrait avoir sur l'incidence actuelle et future de cancers. Ayant pris connaissance de la méthode de dépistage pathologique « Genotyping PathFinder TG » développée par la compagnie Redpath Integrated Pathology TG pour identifier des mutations de gènes potentiellement induites par une exposition au TCE, monsieur Clive Kiley demande une opinion sur la pertinence d'utiliser cette méthode pour identifier les cancers qui seraient attribuables à l'exposition au TCE chez les résidants de la municipalité qu'il dirige.

2. RÉSUMÉ DE LA MÉTHODE DE DÉPISTAGE PROPOSÉE PAR REDPATH INTEGRATED PATHOLOGY TG

PathFinder TG est un système d'analyse de mutations à haut débit qui permet d'établir la séquence temporelle et le profil de mutations génétiques dans des tumeurs préservées par des techniques de pathologies conventionnelles. Selon les renseignements disponibles sur le site Web de la compagnie Redpath Integrated Pathology, les applications actuelles de cette technologie incluent le diagnostic de cancers et leurs traitements. D'autres applications en émergence sont prévues dans les domaines de la médecine médico-légale, des transplantations, des maladies infectieuses et du dommage cellulaire (www.redpathip.com/products/index.html). Entre autres, la méthode aurait été appliquée plusieurs fois dans des causes légales aux États-Unis dont un cas impliquerait une exposition au TCE. Les évidences fournies par la compagnie pour supporter l'utilisation de leur méthode à cette fin sont présentées ci-dessous.

3. BASES SCIENTIFIQUES SOUS-TENDANT L'APPLICATION DE CETTE MÉTHODE POUR DÉPISTER LES CAS DE CANCER INDUITS PAR LE TCE

Les chercheurs de la compagnie Redpath Integrated Pathology émettent l'hypothèse que le TCE induirait le cancer suivant un profil et une séquence temporelle d'acquisition de mutations génétiques qui lui sont propres et qui pourraient être impliqués dans la chaîne causale menant à plusieurs types de cancers. Ces mutations affecteraient des gènes spécifiques situés dans des sous-segments du bras court du chromosome 3, soit dans les bandes et sous-bandes de la région 3p. Selon eux, le profil de mutations et la séquence temporelle de leur apparition constitueraient en quelque sorte une empreinte ou une signature moléculaire des altérations induites par le TCE et impliquées dans la carcinogenèse.

Cette hypothèse est basée sur les observations résultant de l'application de leur méthode sur cinq sujets atteints de cancers et ayant été exposés au TCE. Les résultats de leurs travaux ont été présentés dans un congrès scientifique et un résumé de la présentation est disponible (Finkelstein *et al.* 2005). Précisons que les résultats de cette étude n'ont toutefois pas été publiés dans une revue scientifique avec comité de pairs. Voici une description de leur étude et des résultats obtenus, tel que décrits dans ce résumé.

Pour tester l'hypothèse précédemment mentionnée, Finkelstein *et al.* 2005 ont utilisé leur plateforme de « génotypage topographique » permettant de définir le profil et la séquence temporelle d'acquisition de mutations génétiques dans différents cancers humains. Ils ont analysé des tissus de tumeurs malignes provenant de cinq sujets ayant été exposés au TCE dans le passé : deux néphrocarcinomes (RCC : renal cell carcinoma), un cancer du côlon, un cancer de la vessie et un cancer du poumon de type épidermoïde.

Au moyen de techniques brevetées de microdissection et d'une méthode de mesure de mutations génétiques qui utilisent la réaction en chaîne de la polymérase et l'électrophorèse capillaire avec détection par fluorescence, les mutations potentielles de gènes de la région *p* du chromosome 3 ont été analysées dans chaque échantillon de tissu, soit le gène suppresseur von-Hippel Lindau (VHL), le gène topoisomerase 2B (TOP2B) et le gène du récepteur β de l'acide rétinoïque (RAPB).

Les auteurs ont noté la présence d'une mutation ou d'une délétion dans la région du gène VHL, au site 3p25.3¹ chez 4 sujets sur 5 (80 %). Chez tous les sujets (5/5), ils observèrent une délétion au site 3p24.2. Une délétion au site 3p24.3 précédait temporairement le dommage au gène VHL chez tous les cas. Également chez tous les cas, la première mutation détectable était une délétion des gènes TOP2B ou RARB au site 3p24.3.

Les auteurs concluent qu'en plus des mutations sur le gène VHL, qui selon certains chercheurs seraient impliquées dans la cancérogenèse induite par le TCE, la mise en évidence de mutations ou de délétions sur les gènes TOP2B et/ou RARB du

¹ La signification de cette nomenclature est expliquée en annexe.

chromosome 3p pourrait permettre de distinguer les cancers causés par le TCE de ceux induits sporadiquement, de causes inconnues (Finkelstein *et al.* 2005).

Quoique ces résultats semblent *a priori* intéressants d'un point de vue scientifique, cette étude comporte à notre avis des limites majeures qui soulèvent des interrogations sur son utilisation pour distinguer un cancer causé par une exposition au TCE d'un cancer attribuable à d'autres causes.

Les principales limites de cette étude sont :

1. le faible nombre de cas de cancer analysés;
2. l'absence de données relativement à l'exposition des cas de cancers présumément attribuables au TCE : Quel milieu? Pendant combien de temps? À quels niveaux?
3. l'absence d'un groupe témoin, c'est-à-dire d'un groupe de personnes atteintes de cancers n'ayant jamais été exposées au TCE à des niveaux supérieurs à ceux du bruit de fond venant de sources environnementales auxquelles personne ne peut échapper;
4. l'inclusion de cas de cancers du côlon, de la vessie et du poumon, lesquels n'ont pas à notre connaissance été associés à une exposition au TCE.

Afin de mieux comprendre l'impact de ces limites sur l'utilisation de la méthode que Finkelstein *et al.* (2005) proposent, il nous apparaît utile de faire le point sur les données de la littérature sur ce sujet.

4. EXPOSITION AU TCE, CANCER DU REIN ET MUTATIONS DU GÈNE VHL

La carcinogenèse rénale en lien avec l'exposition au TCE a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques, cliniques et expérimentales dans le passé. Les résultats de certaines de ces études supportent l'existence d'une association entre les cancers du rein induits par une exposition au TCE et la présence de mutations génétiques plus ou moins spécifiques dans le tissu tumoral.

4.1. Études épidémiologiques

Des études épidémiologiques de cohorte ont été réalisées en milieu de travail sur le lien entre l'exposition au TCE et le cancer du rein et de la vessie. Ces études n'ont pas révélé l'existence d'une relation entre l'exposition au TCE et le risque de ces cancers (Brüning et Bolt, 2000). Toutefois, dans des études épidémiologiques de type « cas-témoins » réalisées chez des travailleurs allemands fortement exposés au TCE durant plusieurs années, on rapporte un lien entre cette exposition et le cancer du rein (RCC). De plus, les chercheurs ont montré que la cancérogénicité rénale du TCE serait associée à des altérations génétiques impliquant le gène suppresseur VHL (Brauch *et al.*, 1999; Hart *et al.*, 2005).

Brauch *et al.* (1999) ont comparé les taux de mutations somatiques du gène VHL de patients atteints d'un néphrocarcinome (RCC) ayant été ou non exposés professionnellement au TCE. Ils observèrent ces mutations chez 57 % des sujets atteints d'un néphrocarcinome (RCC) qui n'avaient pas été exposés au TCE (le groupe témoin). En revanche, de telles mutations ont été notées dans les tumeurs de 75 % des patients atteints d'un néphrocarcinome et qui avaient été exposés au TCE (33 sur 44). Ces mutations étaient souvent multiples et accompagnées de la perte d'hétérozygoté. De plus, il y avait une association entre le nombre de mutations et le niveau d'exposition au TCE tel qu'établi par questionnaire. Ainsi, chez les sujets exposés au TCE, en déduisant de ce 75 % le taux de base de 57 % de mutations observées chez les non exposés, on estime à 24 % ($75\% - 57\%/75\%$) la proportion de cancers du rein attribuables exclusivement à leur exposition au TCE, soit 11 des 44 cancers.

Brauch *et al.* (1999) ne sont pas les seuls à avoir observé des mutations somatiques sur le gène VHL dans des tumeurs provenant de patients considérés non exposés au TCE. En effet, plusieurs chercheurs (Foster *et al.*, 1994; Gnarra *et al.*, 1994; Herman *et al.*, 1994; Shuin *et al.*, 1994) observèrent des mutations sur le gène VHL dans environ 60 % des tumeurs provenant de patients sans exposition connue au TCE et souffrant de carcinomes du rein à cellules claires (CCRCC), mais ne possédant pas de facteurs héréditaires connus de la maladie de von Hippel-Lindau, soit un pourcentage similaire à celui observé par Brauch *et al.* (1999). Ces données semblent indiquer que des altérations observées sur le gène suppresseur VHL dans les tumeurs rénales ne seraient pas spécifiques à une exposition professionnelle au TCE. Cependant, selon les résultats de l'étude de Brauch *et al.* (1999) une forte exposition au TCE augmenterait l'incidence de ces mutations.

Fait intéressant, dans l'étude de Brauch *et al.* (1999), les auteurs ont poussé plus loin l'analyse et ont observé une mutation spécifique, la substitution d'une cytosine par une

thymidine sur le nucléotide 454 du gène VHL, chez 39 % des tumeurs prélevées de patients exposés au TCE dans lesquelles ils avaient a priori observé une ou plusieurs mutations sur le gène suppresseur VHL, soit chez 13 des 33 tissus de cancer où des mutations du VHL ont été détectées. Cette mutation était également présente dans le parenchyme non néoplasique adjacent à la tumeur chez quatre de ces sujets. De plus, les 13 cancers dans lesquels cette mutation spécifique fut détectée provenaient tous de sujets modérément et hautement exposés. Elle était absente chez les sujets peu exposés au TCE (niveaux inférieurs aux normes en milieu de travail) et dans les tissus des 73 tumeurs provenant des sujets non exposés au TCE (le groupe témoin). Ces résultats indiquent que la spécificité de cette mutation sur le nucléotide 454 du gène VHL pour l'identification du TCE comme agent causal serait égale à 100 %. Les résultats de cette étude soulèvent deux hypothèses :

1. 29 % (13 sur 44) des cas de cancers du rein provenant de sujets exposés au TCE seraient exclusivement attribuables à cette exposition.

« Il est intéressant de noter que cette valeur est proche des 24 % (11 cancers sur 44) des cas de cancers estimés plus haut en déduisant le taux de base de 57 % de ces mutations observées chez les non-exposés aux 75 % de mutations observées sur le VHL dans les tumeurs provenant de sujets exposés ».

2. Il existerait un seuil minimal d'exposition au TCE pour qu'un cancer du rein se développe.

Harth *et al.* (2005) ont analysé l'ensemble des études épidémiologiques de type cas-témoins réalisées en Allemagne qui portaient sur l'étude de la relation « cancer rénal - exposition au TCE » pour vérifier si certaines conclusions pouvaient s'en dégager. Ils notèrent que le risque de RCC augmentait significativement chez les sujets chroniquement exposés (plusieurs années) au TCE qui avaient rapporté (par questionnaire) des épisodes fréquents d'états pré narcotiques et narcotiques au cours de leur carrière par rapport au groupe témoin. Selon ces auteurs, le développement d'un cancer rénal serait précédé de dommages chroniques des tubules proximaux du rein, lesquels étaient causés au cours des années par des expositions fréquentes au TCE à des niveaux suffisants pour provoquer des épisodes pré narcotiques, ce qui impliquerait l'existence d'un seuil dans la relation dose-réponse. De plus, les auteurs conclurent à l'absence d'augmentation de l'incidence de cancer pour des expositions au TCE à des niveaux inférieurs aux normes courantes en milieu de travail. Autrement dit, les niveaux qui induiraient des dommages aux tubules proximaux seraient largement supérieurs aux normes courantes en milieu de travail. Selon ces auteurs, le TCE agirait aux stades d'initiation et de promotion de cancer d'une manière dépendante de la dose.

4.2. Études expérimentales

Mally *et al.* (2006) ont réalisé une expérience chez les rats de type Eker pour étudier les mécanismes par lesquels le TCE pouvait induire le cancer. Les rats ont été exposés par gavage au TCE, pendant 13 semaines à raison de 5 jours par semaine, à des doses de 0, 100, 250, 500, 1000 mg/kg de poids corporel. Chez les exposés, ils ont noté une association entre l'accroissement de la dose et l'augmentation de la prolifération des cellules des tubules rénaux. Toutefois il n'y avait aucun accroissement de l'incidence de lésions pré néoplasiques et de tumeurs malignes chez les groupes exposés comparativement au

groupe non exposé. *In vitro*, aux concentrations réduisant le taux de survie de 50 % des cellules épithéliales du rein, aucune mutation n'a été notée sur les gènes suppresseurs VHL ou Tsc-2. Les auteurs concluent que la cancérogénicité du TCE serait due à des expositions continues et chroniques à des niveaux toxiques altérant les tissus et induisant une prolifération cellulaire. Une telle observation est compatible avec l'existence d'un seuil dans la relation dose-réponse et avec les conclusions tirées par Harth *et al.* (2005) sur la base des données des études épidémiologiques.

Plusieurs auteurs d'études expérimentales animales et *in vitro* ont montré que des métabolites résultant de la biotransformation du TCE sont néphrotoxiques. La biotransformation du TCE produirait un métabolite, le S-(1,2-dichlorovinyl), qui se conjugue au glutathion et à la cystéine pour former les métabolites S-(1,2-dichlorovinyl) glutathion (DCVG) et S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cystéine (DCVC). Lors d'une étude *in vitro* utilisant des cellules de tubules rénaux provenant de reins humains, Lock *et al.* (2006) ont montré que la molécule DCVC pouvait modifier l'expression de plusieurs gènes dans les cellules de tubules rénaux d'une manière dépendante de la dose. Ils indiquent que l'expression de ces gènes pourrait servir de marqueurs d'un effet toxique du TCE sur le rein humain.

4.3. Étude clinique

Dubosq *et al.* (2005) ont présenté un cas clinique d'un toxicomane faisant usage de TCE qui a subi une néphrectomie du rein droit après la découverte radiologique d'une masse suggérant un cancer rénal. L'analyse histopathologique confirma le diagnostic de cancer avec la présence de lésions des tubules proximaux du rein.

5. AUTRES CANCERS ASSOCIÉS AU TCE

D'après les données de la littérature provenant d'études épidémiologiques et expérimentales animales, les cancers du foie, des voies biliaires ainsi que des lymphomes, incluant les lymphomes non hodgkiniens ont également été associés une exposition au TCE (IARC, 1999; Scott et Chiu, 2006). À notre connaissance, il n'existe pas de données associant les cancers du côlon, de la vessie et du poumon au TCE, sauf bien sûr celles présentées dans le résumé de Finkelstein *et al.* (2005) dont nous avons mentionné les limites précédemment.

6. CONCLUSION

L'ensemble des observations tirées des études expérimentales, épidémiologiques et cliniques conduit les spécialistes à conclure que le TCE peut être considéré comme cancérigène probable chez l'humain (IARC, 1999). Dans le cas du cancer rénal, l'ensemble des données disponibles suggèrent l'existence d'un seuil dans la relation dose-réponse, en dessous duquel le risque de cancer serait nul ou du moins négligeable. Selon plusieurs auteurs, le risque de cancer en milieu professionnel apparaîtrait à des niveaux d'exposition toxiques qui endommageraient les cellules des tubules rénaux et induiraient une prolifération cellulaire, incluant des cellules dont l'ADN subirait des dommages tout en gardant sa capacité de se multiplier.

« Nos cellules ont la capacité de réparer les dommages causés à l'ADN. La probabilité que des mutations génétiques potentiellement cancérigènes (mutations qui font perdre à la cellule une partie ou la totalité de ses fonctions dans le tissu d'origine tout en ayant la capacité de se reproduire de façon anarchique sans subir l'effet des cellules voisines ou l'effet de l'apoptose) ne soient pas réparées, augmente avec la fréquence et la durée de conditions qui favorisent la prolifération des cellules du tissu, incluant les cellules mutées. Tout phénomène qui induit une altération de la structure d'un tissu ou une altération du fonctionnement normal des cellules constituant contribue à augmenter le taux de prolifération cellulaire dans un tissu. L'exposition au TCE à des doses suffisamment élevées pour causer des altérations des tubules rénaux pourrait expliquer l'augmentation du risque de cancer chez les sujets les plus exposés ».

Les cancers généralement associés à une exposition au TCE sont les cancers du rein, du foie, des voies biliaires ainsi que des lymphomes, incluant les lymphomes non hodgkiniens (IARC, 1999; Scott et Chiu, 2006). On a vu que des chercheurs ont émis l'hypothèse que des mutations sur le gène suppresseur VHL seraient impliquées dans le développement des tumeurs rénales induites par une exposition au TCE. Les données les plus convaincantes à ce sujet proviennent d'études épidémiologiques de type cas-témoins impliquant des travailleurs atteints d'un cancer du rein. Ces études démontrent que dans les tissus de cancers du rein provenant de sujets exposés professionnellement au TCE, la proportion de tissus de cancer du rein dans lesquels au moins une mutation du gène suppresseur VHL est présente est généralement plus élevée chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés. Sur une base individuelle, il ne semble pas indiqué de considérer que la détection d'au moins une mutation du gène suppresseur VHL, peu importe sa nature, puisse servir de marqueur d'un effet du TCE comme élément causal du cancer du rein. Ceci parce que parmi les cas, on détecte une mutation sur ce gène (toutes mutations confondues) chez environ 60 % de cancers du rein chez les sujets non exposés, soit une spécificité de l'ordre de 40 % (la spécificité étant la proportion des patients non exposés au TCE dont la tumeur ne présente pas le marqueur génétique).

Par contre, pour ce qui est de la mutation spécifique observée sur le nucléotide 454 du VHL par Brauch *et al.* (1999), les résultats sont beaucoup plus concluants. En effet, dans ce cas, la spécificité était de 100 %, soit aucune mutation dans les tumeurs provenant de sujets considérés non exposés au TCE. En revanche, cette mutation était observée chez 29 % des 44 cancers provenant de patients exposés au TCE (13/44). De plus, cette mutation fut

observée seulement parmi les sujets modérément et hautement exposés. Elle était absente chez les sujets du groupe exposé à des niveaux inférieurs aux normes en santé au travail. Précisons qu'il n'existe aucune donnée relative à cette mutation sur le nucléotide 454 pour les types de cancers autres que les cancers rénaux.

La méthode PathFinder TG comprend l'analyse de plusieurs types d'altérations sur le gène suppresseur VHL (délétion ou mutation, sans précision de mutation spécifique). Sur la base des observations décrites précédemment où la spécificité était de l'ordre de 40 %, il ne peut être exclu que des altérations sur ce gène soient présentes dans des tissus de cancers issus de sujets non exposés au TCE. Quant aux mutations sur les gènes TOP2B et RAPB, on n'a aucune idée de leur fréquence chez un groupe témoin. Il faut également garder à l'esprit qu'un seuil sans effet semble exister dans la relation dose-réponse entre l'exposition au TCE et l'induction du cancer rénal. Ce qui soulève la question suivante dans le cas des résidants de Shannon : est-ce que leur exposition était suffisante pour atteindre ce seuil qui semble être associé à des altérations des tubules proximaux du rein?

Dans l'hypothèse que la séquence temporelle et le profil de mutations génétiques établis avec la méthode PathFinder TG ne soient pas hautement spécifiques, le taux de faux positifs risque d'être élevé : un faux positif implique d'associer un cancer à une exposition au TCE alors que la cause serait d'une autre origine. Il ne faut pas perdre de vue qu'actuellement, dans la population québécoise, au moins 25 % des décès sont dus à des cancers.

7. RECOMMANDATIONS

Pour les raisons évoquées dans ce rapport, nous ne recommandons pas l'utilisation de l'analyse du profil de mutations et d'altérations génétiques proposé par Finkelstein *et al.* (2005) sur des tissus de tumeurs malignes prélevés de résidants de Shannon dans le but de détecter des cas de cancers qui seraient dus à la consommation d'eau contaminée au TCE dans le passé.

Par contre, l'analyse de la présence de la mutation C > T sur le nucléotide 454 du gène VHL dans les tumeurs du rein nous paraît être une solution de rechange intéressante pour vérifier l'existence d'une relation causale du TCE sur les cancers du rein. Les données de la littérature ne nous permettent toutefois pas de recommander une telle mesure pour des cancers autres que les cancers rénaux. L'analyse de la mutation spécifique sur le nucléotide 454 du gène VHL dans les tumeurs du rein ne requiert pas la technologie mise de l'avant par la compagnie Redpath Integrated Pathology TG et pourrait être réalisée par d'autres laboratoires.

8. RÉFÉRENCES

- Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Storkel S, Wohl T, Bruning T. (1999). Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 91(10):854-61.
- Bruning T, Bolt HM. (2000). Renal toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: key results, mechanisms, and controversies. *Crit Rev Toxicol*. 30(3):253-85.
- Dubosq F, Linke C, Cardot V, Meria P, Desgrandchamps F, Teillac P. (2005). Renal cell carcinoma and trichloroethylene. *Prog Urol*, 15(3):525-8.
- Finkelstein SD, Swalsky PA and Wilson MM. (2005). Dynamic mutational fingerprint of acquired damage in cancers from subjects to trichloroethylene. Redpath Integrated Pathology, Pittsburg, PA, USA. Octobre 24 2005.
- Foster K, Prowse A, van den Berg A, Fleming S, Hulsbeek MM, Crossey PA *et al.* (1994). Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma. *Hum Mol Genet*, 3:2169-73.
- Gnarra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H *et al.* (1994). Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*, 7:85-90.
- Harth V, Bruning T, Bolt HM. (2005). Renal carcinogenicity of trichloroethylene: update, mode of action, and fundamentals for occupational standard setting. *Rev Environ Health*, 20(2):103-18.
- Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S *et al.* (1994). Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:9700-4.
- IARC (1997). Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals - Summary of Data Reported and Evaluation. World Health Organization. International Agency For Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63.
- Lock EA, Barth JL, Argraves SW, Schnellmann RG. (2006). Changes in gene expression in human renal proximal tubule cells exposed to low concentrations of S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine, a metabolite of trichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol*, 15;216(2):319-30.
- Mally A, Walker CL, Everitt JI, Dekant W, Vamvakas S. (2006). Analysis of renal cell transformation following exposure to trichloroethene in vivo and its metabolite S-(dichlorovinyl)-L-cysteine in vitro. *Toxicology*, 224(1-2):108-18.
- Scott CS, Chiu WA. (2006). Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect*, 114:1471-8.
- Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, *et al.* (1994). Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel Lindau tumor suppressor gene in primary renal cell carcinomas. *Cancer Res*, 54:2852-5.

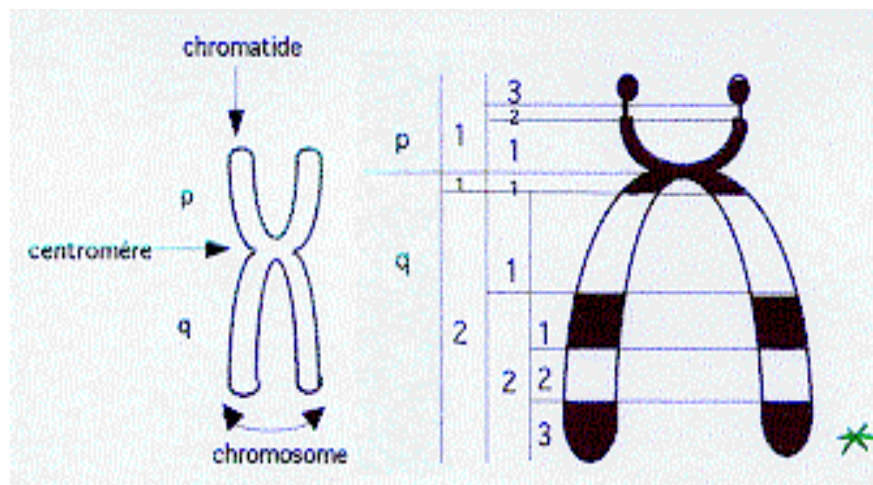
ANNEXE 1

NOMENCLATURE DU CARYOTYPE HUMAIN

ANNEXE 1 NOMENCLATURE DU CARYOTYPE HUMAIN

Le caryotype humain normal comporte 46 chromosomes :

- Vingt-deux paires d'autosomes, notés de 1 à 22 en fonction de leur taille décroissante.
- Une paire de gonosomes, ou chromosomes sexuels: XX chez le sujet féminin, XY chez le sujet masculin.
- Chaque chromosome comporte un centromère (CEN) région qui contient le kinetochore, centre d'organisation des microtubules responsable de la fixation des chromosomes au fuseau mitotique lors de la mitose. Les deux chromatides soeurs sont unies dans leur zone hétérochromatique de chaque côté du centromère.
- De part et d'autre du centromère, une chromatide présente 2 bras: le bras court ou bras p, placé en haut sur un caryotype, et le bras long (bras q) placé en dessous du centromère.
- Chaque bras se termine par un télomère (en pter et qter). Le raccourcissement des télomères est un phénomène connu, et qui paraît associé au vieillissement cellulaire.
- Si le bras court est presque aussi long que le bras long, le chromosome est dit *métacentrique*; s'il est nettement plus court, le chromosome est dit *sub-métacentrique*. Quand il est encore plus court, le chromosome est appelé *sub-télocentrique* (le Y est sub-télocentrique). Enfin, si ce bras p est très petit, le chromosome est dit *acrocentrique*. Les acrocentriques sont les chromosomes 13, 14, 15, 21, 22. Les acrocentriques, portent sur leurs bras courts de l'hétérochromatine et des régions impliquées dans l'organisation nucléolaire (NOR) et codant pour l'ARN ribosomal.
- Chaque bras est arbitrairement divisé en régions, notées de 1 jusqu'à 4 (pour certains chromosomes) en partant du centromère. Chaque région est divisée en bandes, entités visibles -pâles ou foncées- après usage d'une technique de dénaturation. Chaque bande peut, si nécessaire, être divisée en sous-bandes (chromosomes en prophase, moins condensés, et donc montrant plus de détails). Ainsi, un emplacement sera défini par le numéro du chromosome où se trouve cet emplacement, suivi de la lettre indiquant le bras impliqué, suivie des numéros de région, de bande, voire de sous-bande. Ex. : l'emplacement noté d'un astérisque sur le schéma ci-contre sera localisé par la nomenclature en 21q22.3 (voir figure).



Les données de cette annexe sont tirées d'un document publié sur le WEB : Huret JL. Cancers héréditaires. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol, July 2000. URL : http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/Cancers_h.html.

